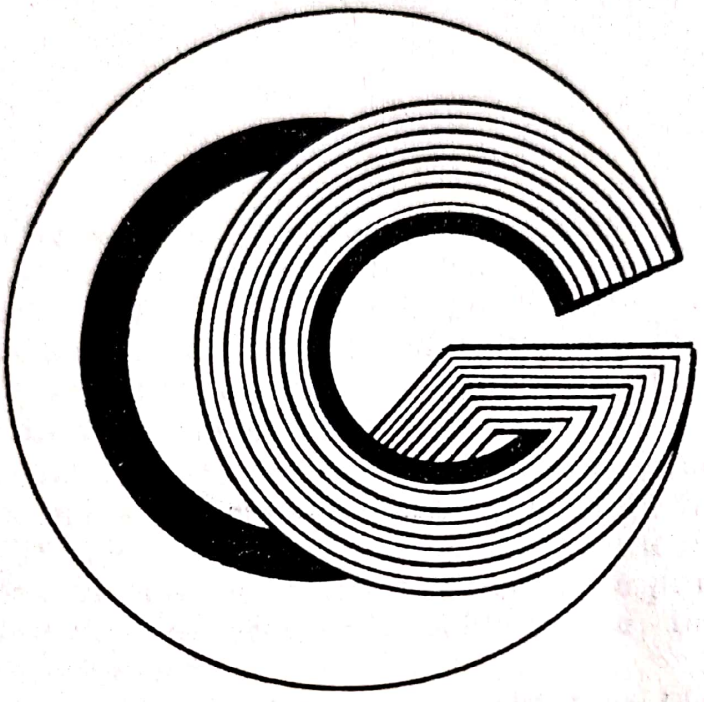
c. maximilian d. duca marinescu

Sfaturi genetice

sub redacția acad. St. M. Milcu

SCRISUL ROMANESC

c maximilian d.duca marinescu



Sfaturi genetice

sub redacția acad. St. M. Milcu

SCRISUL ROMÂNESC
Craiova, 1977

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Printr-o evoluție, datorită pe de-o parte preocupărilor noastre de biologie umană, al căror început se situează încă în perioada noastră de formație, iar pe de altă parte frecvenței bolnavilor cu tulburări endocrine, sau aparent endocrine — ce au solicitat asistența noastră în Institutul de endocrinologie — am dobîndit o experiență crescîndă în patologia genetică.

Cu aproape patru decenii în urmă am publicat prima observație clinică de endocrinopatie familială, comunicată împreună cu C. I. Parhon (1937)[1], *care se situa, dealtfel, în seria și mai veche de publicații, în care acest inegalabil medic savant a pus în evidență intervenția etio-patogeniei genetice în bolile tiroidei, îndeosebi în hipertiroidismul exoftalmic*[2].

Înființarea unui laborator de genetică în Institutul de endocrinologie ne-a permis să acumulăm un valoros material de observații clinice și să introducem citogenetica în examenul curent al bolnavilor. Dealtfel sinteza experienței noastre în genetica endocrinopatiilor a fost prezentată într-o monografie consacrată acestui domeniu puțin cunoscut[3].

Nivelul atins în aceste condiții ne-a permis să reconsiderăm nozografia unor sindroame endocrine și să descoperim noi forme de disgenezii gonadale, intrate în cea mai mare parte în circuitul literaturii internaționale.

După aproape două decenii de experiență de genetică clinică, acumulată în Institutul de endocrinologie, ni s-a impus ca o necesitate urgentă elaborarea unei monografii consacrate sfatului genetic, capabilă să ajute rezolvarea profilactică a bolilor ereditare.

---

[1] Parhon C. I., Milcu S. M., Borcănescu G., *Sur le rôle de l'hérédité paternelle dans un cas de virilisme pilaire*, «Bull. Mém. Sect. d'Endocr.», 1937, III/6, 136.

[2] C. I. Parhon, *Opere alese*, vol. 3, 1959, Ed. Acad. R.P.R., București.

[3] Milcu S. M., Maximilian C., Ionescu B., *Endocrinopatiile genetice*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1968.

Scanned with OKEN Scanner

Eeste într-adevăr impresionantă solicitarea, nu rareori dramatică, a părinților cu un copil purtător al unei boli genetice, referitoare la prognosticul genopatiei și la posibilitatea unei descendențe fără riscul repetării unei malformații endocrine somatice, metabolice sau neuro-psihice.

Răspunderea geneticianului este considerabilă. Numai un medic cu experiență în clinica bolilor ereditare poate da un sfat genetic competent. El trebuie să fie dublat de un genetician ori în echipă, sau printr-o formație multidisciplinară. Sînt, totuși, situații dificile, cînd un sfat suficient motivat nu este posibil decît prin investigații de laborator. De unde necesitatea unei pregătiri tehnice specializate, capabilă să completeze, să susțină și să asigure astfel elementele necesare responsabilității inevitabile, ce o poartă un medic care acordă un sfat genetic.

În lumina acestei prezentări de problemă, monografia elaborată de C. Maximilian și Daniela Duca-Marinescu, unanim recunoscuți prin competența și experiența acumulată în laboratorul de genetică și în clinica Institutului de endocrinologie, apare ca o lucrare de mare urgență și utilitate. Nu avem în literatura medicală națională o monografie asemănătoare, iar pe plan internațional situația nu este diferită. Ea se situează și din acest punct de vedere printre primele lucrări de acest gen.

Monografia oferă o amplă informație în genetica clinică cu o excelentă sistematizare, care ușurează o consultare rapidă. Anexa cu principalele boli ereditare, cunoscute pînă în prezent, conferă lucrării și calitatea unui ghid în practica clinică.

Ținînd seama de cele arătate, sperăm că monografia consacrată sfatului genetic va deveni o carte indispensabilă oricărui medic, indiferent de apartenența sa la medicina generală sau unei anumite specialități. Alături de monografiile consacrate diferitelor domenii ale geneticii moderne, lucrarea despre sfaturile genetice va contribui la formarea unei viziuni genetice a patologiei în practica clinică și în medicină în general. Punct de vedere justificat prin creșterea riscului genetic, datorită pe de-o parte numărului crescînd de agenți și condiții mutagene în civilizația industrială, iar pe de altă parte capacității biologiei moleculare de a pune în evidență într-o măsură crescîndă patogenia biochimică de origine genetică a numeroase boli endocrine, somatice, metabolice și neuropsihice.

Acad. ȘT. M. MILCU

mai 1975

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefață 5

I. INTRODUCERE 9

II. FRECVENȚA BOLILOR EREDITARE 13

III. DETERMINAREA NATURII TULBURĂRII . . 19

IV. MODUL DE TRANSMITERE A CARACTERELOR 34

V. DETECTAREA PURTĂTORILOR 52

VI. CONSANGUINIZAREA 61

VII. DIAGNOSTICUL GENETIC PRENATAL . . . 67

VIII. DETECTAREA POST-NATALĂ A TULBURĂRILOR EREDITARE 78

IX. GEMENII 96

X. TULBURĂRILE GENETICE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 101

Tulburările psihice. 101
Înapoierea mentală 113
Epilepsia 123
Defectele de tub neural 133

XI. TULBURĂRILE GENETICE ALE SISTEMULUI OSTEO-ARTICULAR 139

Tulburările sistemului osos 139
Microcefalia 139
Sindromul Klippel-Feil 141
Scolioza idiopatică 142
Aplazia osoasă și hipoplaziile extremităților . 142
Osteogeneza imperfectă 143
Osteita deformantă 143

Scanned with OKEN Scanner

Boala congenitală de şold 143
Piciorul strîmb congenital 146
Boala reumatismală 148

XII. TULBURĂRILE GENETICE ALE SISTEMULUI CARDIO-VASCULAR 151
Malformaţiile congenitale de cord 151
Boala ischemică de cord 157
Fibroelastoza endocardică 159
Blocul atrio-ventricular 159

XIII. GENETICA TULBURĂRILOR DIGESTIVE . . 160
Ulcerul gastro-duodenal 160
Stenoza pilorică hipertrofică 162
Boala lui Hirschprung 165
Atrezia biliară extrahepatică 166
Boala celiacă 166
Malformaţiile congenitale ale anusului şi rectului 167
Boala lui Crohn 168
Buza de iepure şi fanta palatină 168

XIV. DIABETUL ZAHARAT 175

XV. CITOGENETICA MEDICALĂ 190
Sindromul Down 194

XVI. AVORTURILE SPONTANE 204

XVII. INTERSEXUALITĂŢILE 212

XVIII. CANCERUL 220

XIX. RADIAŢIILE IONIZANTE 227

XX. METODE MATEMATICE UTILIZATE ÎN APRECIEREA RISCULUI GENETIC 234
A. Bolile cu transmitere recesivă autozomală . . 237
B. Transmiterea dominantă autozomală 246
C. Transmiterea recesivă legată de sex 257

XXI. EFECTELE DIAGNOSTICULUI PRENATAL ŞI AVORTULUI SELECTIV ASUPRA SĂNĂTĂŢII PUBLICE ŞI FRECVENŢEI MUTAŢIILOR . . . 278

XXII. TACTICA ŞI STRATEGIA SFATURILOR GENETICE 294
Anexă. Bolile ereditare cu transmitere mendeleeană 302
Bibliografie 333

Scanned with OKEN Scanner

I

INTRODUCERE

Bolile ereditare constituie şi, mai ales, vor constitui una dintre problemele majore ale medicinii. Mai multe procese istorice paralele explică acest fenomen.

Mai întîi, scăderea spectaculoasă a bolilor infecto-contagioase. Odată cu aceasta a devenit mereu mai clar că tulburările ereditare şi parţial ereditare sînt mult mai importante decît s-a crezut. Într-o jumătate de secol, între anii 1916 şi 1965, mortalitatea infantilă în S.U.A. a scăzut de la 101‰ la 25‰ de născuţi vii. Dacă se consideră doar mortalitatea atribuită malformaţiilor congenitale se constată că, în aceeaşi perioadă, incidenţa s-a dublat de la 3,6‰ la 6,8‰. Gordon (1971), care a prezentat aceste date, subliniia un alt aspect semnificativ. În 1910, la fiecare 6 copii care mureau în urma unei enterite, colite sau dizinterii, un copil murea cu malformaţii congenitale. În 1965, raportul s-a inversat. După Roberts şi colab. (1970), dintre copiii care mor la Newcastle upon Tyne (Anglia), 42% dispar în urma unor tulburări genetice. După Scheer (1974), la Iaşi procentul este mai mic (22,7%).

Aşa se explică de ce în unele colţuri ale lumii 30% dintre paturile de spital sînt ocupate de bolnavi cu tulburări genetice: 7% sînt expresia unei singure mutaţii genice; 0,4% a unei anomalii cromozomiale; 18% sînt malformaţii congenitale; 3,9% sînt tulburări condiţionate poligenic. În alte 6,9% dintre paturi sînt copii cu malformaţii de origine necunoscută, apariţia lor implicînd foarte probabil şi un coeficient genetic relativ mare (Clow şi colab., 1973). Dacă includem şi ultima grupă, atunci cel puţin 35% dintre copiii spitalizaţi sînt handicapaţi genetic.

De asemenea a crescut substanţial numărul tulburărilor ereditare diagnosticate în practica medicală. Este greu de spus dacă este un fenomen real sau nu, dacă nu cumva este doar urmarea ameliorării posibilităţilor de investigare.

Scanned with OKEN Scanner

În sfîrșit, și acesta este un fapt cu totul remarcabil, uluitoarea dezvoltare a geneticii ne-a permis să descoperim un număr extrem de mare de boli ereditare. Pînă acum s-au identificat cel puțin 1 800 și numărul lor crește continuu. S-a apreciat că, dacă ritmul descoperirilor rămîne constant, în primii ani ai secolului următor se vor cunoaște cel puțin 10 000 de erori înnăscute de metabolism. Firește, aceasta înseamnă o creștere substanțială a cheltuielilor indiferent dacă ele sînt asigurate de către stat sau acolo unde asistența medicală nu este etatizată, de către bolnav și familia lui. Iată un singur exemplu. În Statele Unite ale Americii, în statul Massachusetts, se nasc în fiecare an, din mame în vîrstă, cîteva zeci de copii cu sindrom Down. Toți vor fi internați cîndva în institute speciale : 1/3 în copilărie, 1/3 în jurul vîrstei de un an și restul la aproximativ 30 de ani. Numai pentru întreținerea lor statul plătește cel puțin 3 200 000 de dolari. Costul total al cheltuielilor de asistență medicală a copiilor cu același sindrom, numai în statul Messachusets, se ridică la 180 000 000 dolari (Milunsky și colab., 1970). Nu mai este nevoie de nici un comentariu suplimentar.

Am putea da numeroase alte exemple, dar credem că este suficient pentru a demonstra că importanța bolilor ereditare nu mai poate fi subestimată (Milcu și colab., 1966, Maximilian, 1968).

În fața acestei situații, ne întrebăm dacă avem vreo posibilitate de a limita frecvența mutațiilor. Răspunsul este simplu, dar nu la fel de simple sînt metodele. Și uneori, nici deosebit de eficace.

Teoretic vorbind, nu există decît două posibilități :

— eliminarea surselor mutagene ;

— limitarea răspîndirii mutațiilor.

Realizarea lor practică nu este însă, așa cum remarcam și mai înainte, ușoară. Mai întîi, pentru că nu cunoaștem decît un număr redus de factori mutageni. Apoi, pentru că nu toți pot fi eliminați. Este greu de presupus că s-ar putea renunța la radiațiile ionizante, o achiziție importantă a civilizației noastre.

Cea mai eficace metodă de care dispunem rămîne limitarea difuziunii mutațiilor și, implicit, a bolilor ereditare. Ea presupune descoperirea purtătorilor și sfătuirea lor de a-și reduce numărul de urmași. Firește, nu este posibilă decît detectarea unui procent destul de mic de afectați sau de heterozigoți cu o mutație recesivă. Dar chiar în asemenea circumstanțe, o politică genetică bine condusă va avea rezultate pozitive.

Acum cîțiva ani, Mohr (1966) a studiat coeficientul de inteligență al copiilor născuți din mame handicapate mental. Seria

Scanned with OKEN Scanner

cercetată era constituită din 352 de copii. Dintre ei, ceva mai mult de jumătate (56%) erau, de asemenea, înapoiați mental, sau la limita inferioară a normalului. Dacă mamele n-ar fi avut copii, numărul înapoiaților mental ar fi fost semnificativ mai mic. Și ne-am referit la o singură tulburare.

O profilaxie rațională va duce, în timp, la diminuarea frecvenței bolilor ereditare. Dar, așa cum remarca Barrai (1970) scăderea frecvenței acestor tulburări cere mult, foarte mult timp. De pildă, cele mai multe mutații recesive cu efecte negative au o frecvență de 1 : 100 sau mai puțin. Pentru a reduce la jumătate această frecvență este nevoie, cu mijloacele actuale, de 3000 de ani. Dacă mutația este letală și are o frecvență de 10%, reducerea la jumătate a acestei frecvențe reclamă 300 de ani. Tot Barrai observa însă, că și creșterea frecvenței unei mutații cere la fel de mult timp, în cazul în care homozigoții, beneficiind de tratament medical, supraviețuiesc și se reproduc. Ar mai trebui spus că, indiferent de măsurile de profilaxie care se iau, bolile ereditare nu vor dispare niciodată. Chiar dacă am reuși să detectăm toți purtătorii unei mutații recesive, ceea ce este cu totul imposibil, vor apare noi mutații spontane, sau induse, de nenumărați factori mutageni din mediul ambiant. Dar, așa cum recomanda OMS, trebuie sperat că „dacă se aplică măsuri de profilaxie a bolilor ereditare, frecvența bolilor ereditare va scădea, sau cel puțin va crește mai încet decît în cazul în care nu se iau asemenea măsuri".

Deși aceste fapte sînt bine cunoscute, profilaxia bolilor ereditare s-a dezvoltat lent și inegal. Este vorba de o profilaxie organizată, pentru că sfaturi genetice s-au dat întotdeauna. Medicii au fost și geneticieni chiar, dacă nu o știau.

Istoria modernă a centrelor de genetică medicală a început la sfîrșitul primului deceniu al secolului nostru. În 1910 Davenport a înființat la Cold Spring Harbor, New York, primul oficiu de înregistrare a bolilor ereditare. Mult timp a rămas un unicat. De-abia în 1940 s-a creat la Ann Arbor, Michigan, prima clinică de boli ereditare. După 1945 numărul acestor clinici a crescut considerabil.

În jurul anului 1940 au apărut primele clinici de boli ereditare și în Europa.

Lipsa de interes are, totuși, explicațiile ei. Mai întîi, genetica medicală însemna doar catalogarea bolilor ereditare. Apoi s-a crezut că preocuparea majoră a geneticii ar trebui să fie eugenia pozitivă. Consecințele acestei orientări au fost tragice. Dar chiar și eugenia negativă a dus la adoptarea unei legi care admite sterilizarea celor cu boli ereditare grave, îndeosebi a înapoiaților

Scanned with OKEN Scanner

mentali. Această lege nu avea nici o justificare. Totuşi, ea rămîne în vigoare în cîteva ţări din Europa Occidentală şi în S.U.A. Numărul bolnavilor sterilizaţi este, însă, cu totul neglijabil. A fost nevoie de mult timp pentru a reabilita şi a refundamenta profilaxia bolilor ereditare.

Acum, în toate ţările dezvoltate există centre mai mari sau mai mici de genetică medicală. Cu toate acestea, genetica medicală nu ocupă încă o poziţie corespunzătoare importanţei şi realizărilor ei. De aceea, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (1964) a recomandat insistent organizarea unei reţele de sfaturi genetice şi introducerea geneticii în facultăţile de medicină.

Profilaxia bolilor ereditare depinde de situaţia sanitară a fiecărei ţări. Aşa cum remarca Freire Maia (1971), în statele în curs de dezvoltare pe primul plan stă reducerea mortalităţii infantile, lupta împotriva bolilor infecto-contagioase etc. Ar fi prematur să se sugereze unor asemenea ţări să organizeze centre de genetică cînd un mare număr de nou-născuţi mor de tetanos.

Scanned with OKEN Scanner

II

FRECVENȚA BOLILOR EREDITARE

După ce foarte mulți ani s-a acceptat ideea că doar 4% dintre toți nou-născuții sînt purtătorii unei tulburări ereditare, cu efecte evidente la naștere sau mai tîrziu (nu are importanță cînd anume în cursul vieții), acum se admite că aproximativ 12% dintre toți indivizii au o boală genetică sau parțial genetică. Unele sînt condiționate de o singură mutație cu transmitere dominantă autozomală, recesivă autozomală, sau legată de sex. O parte sînt expresia unei aberații cromozomiale, numerice sau structurale. Majoritatea sînt produsul interacțiunii mai multor gene cu mediul înconjurător (tulburările poligenice).

Frecvența celor trei tipuri este ilustrată de graficul care urmează (fig. 1).

Grupa a 3-a include tulburări greu de interpretat. Ea ar putea fi divizată, mai mult sau mai puțin arbitrar, în două subgrupe :

1) Tulburări complexe care implică un factor mezologic important. Ca atare, nu se transmit mendeleean. Au o concentrație familială redusă. Multe malformații congenitale comune aparțin acestei subgrupe ;

2) Tulburări cu concentrație familială relativ mare, care apar însă, frecvent sporadic. Este subgrupa „enigmelor genetice" : diabetul zaharat, schizofrenia. S-ar putea ca incidența neobișnuit de ridicată a unora dintre ele să fie rezultatul relaxării selecției naturale.

Deși valorile menționate sînt mult mai mari decît cele acceptate pînă foarte curînd, ele nu includ totuși, totalitatea tulburărilor ereditare.

De pildă, în grupa II-a a bolilor condiționate de o singură mutație genică, n-au fost incluse toate tulburările metabolice ale adulților. Hiperlipemia, a cărei importanță a devenit evidentă în

Scanned with OKEN Scanner

ultimii ani, atinge frecvenţe extrem de mari : 5% sau chiar mai mult. Multe cazuri sînt ereditare.

De asemenea, incidenţa malformaţiilor congenitale este, uneori cel puţin, semnificativ superioară celei admise în general (2%) şi inclusă ca atare şi în tabelul prezentat de noi. După Ma-

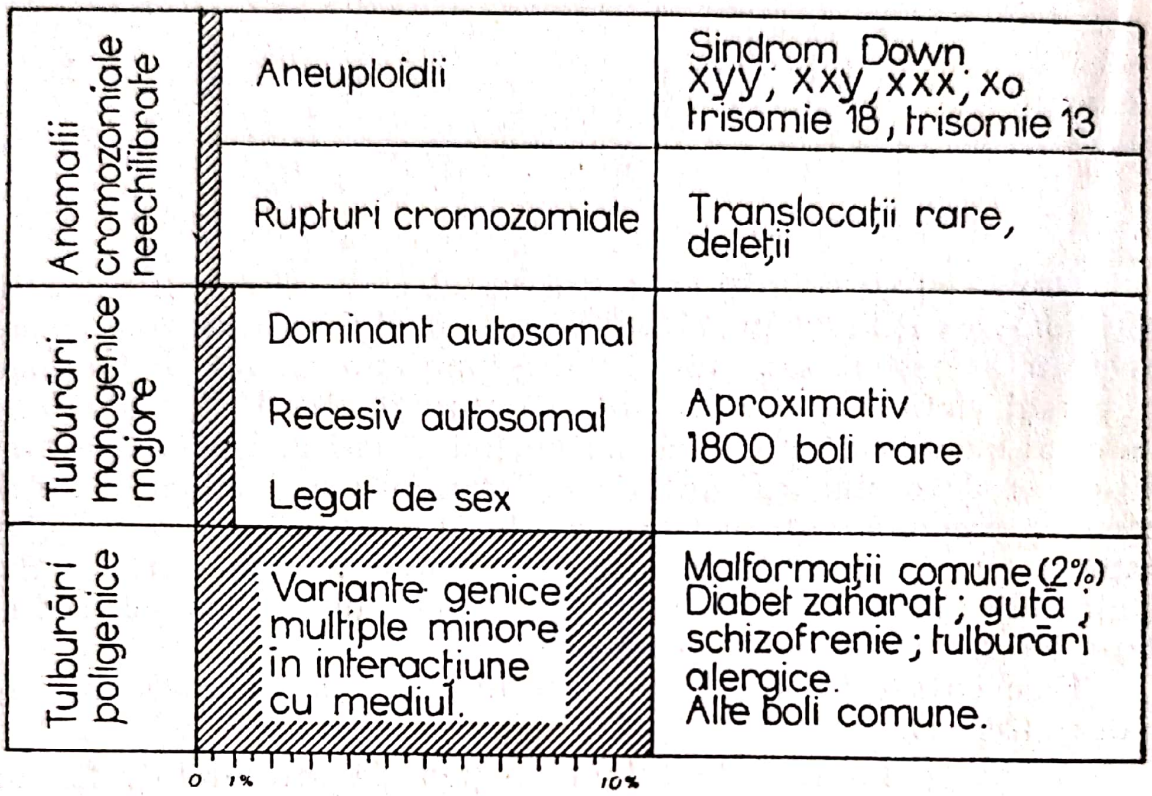


Fig. 1. Frecvenţa probabilă a nou-născuţilor care au sau vor avea o tulburare genetică (Smith D.W., 1971).

raud Stoll (1972), 6—8% dintre toţi nou-născuţii sînt purtătorii unei malformaţii. În acest procent nu au fost incluse anomaliile minore. Dacă se studiază numai incidenţa malformaţiilor minore, procentul creşte considerabil (13,4%) (Marden şi colab., 1964). Dintre ei, 0,5% au trei, sau mai multe malformaţii cu importanţă redusă.

Dacă ţinem seama de aceste completări, atunci aproximativ 20% dintre toţi nou-născuţii au o anomalie genetică oarecare. Bineînţeles, nu toate sînt la fel de grave. În general, bolile ereditare grave condiţionate de o singură mutaţie genică, sînt rare : 1/10 000, sau chiar mai puţin. Tulburările uşoare, însă, pot fi extrem de frecvente. Contractura Dupuytren, care este condiţionată de o mutaţie dominantă autozomală, ajunge la o incidenţă de 1/6 (Ling 1963). Aşa cum sublinia Carter (1969), tulburările

severe, condiționate de o singură mutație genică, care au o frecvență mai mare de 1/1000 sînt menținute de selecția naturală (heterozigoții au un avantaj selectiv).

Distribuția bolilor ereditare

Bolile ereditare sînt comune tuturor populațiilor umane. Nu există nici o tulburare specifică unei singure populații sau rase. Chiar dacă a fost descrisă într-o rasă oarecare, ea există, a apărut și n-a fost recunoscută, sau va apare pretutindeni. Aceasta nu înseamnă că frecvența generală a bolilor ereditare, sau că o tulburare ereditară, nu poate fi mai frecventă într-o populație și foarte rară într-alta. Mai mult decît atît, putem să spunem că așa ar trebui să fie, de vreme ce populațiile au trăit și trăiesc în condiții mezologice diferite și, ca atare, că sînt supuse unor presiuni selective diferite.

Exemplul cel mai caracteristic îl constituie hemoglobinopatiile. Acolo unde s-au făcut cercetări sistematice, s-a conchis că incidența lor variază între 1/2 000 și 1/7 000. Numai cîteva ating frecvențe mari și foarte mari : HbS în Africa și răsăritul Bazinului Mediteranian, HbC în Africa, HbE în Asia de sud-est și HbB_2, o variantă a HbA_2, printre negrii din America. HbS, care este cea mai cunoscută, are o distribuție particulară : în Africa de vest și de est, din sudul Saharei la nord de Zambezi, precum și în India și Sri Lanka frecvența depășește 15%. În bazinul mediteranian frecvența oscilează între 1 și 10%.

Această distribuție are o explicație plauzibilă. HbS este prezentă în regiunile cu malarie falciparum. Acolo heterozigoții au un avantaj selectiv. Ei fac forme mai ușoare de malarie decît homozigoții normali cu HbA. Homozigoții pentru HbS sînt eliminați înainte de începutul perioadei de reproducere. Ca atare, heterozigoții trăiesc mai mult și au mai mulți descendenți decît homozigoții normali.

De asemenea, degenerescența fibrochistică a pancreasului este extrem de frecventă în populațiile europide (1/1514). O asemenea valoare n-ar putea fi menținută decît în cazul în care heterozigoții au un avantaj selectiv. Avantajul nu este însă cunoscut.

Chiar în cadrul unor zone geografice mai limitate, incidența bolilor ereditare poate prezenta variații destul de importante. Fibroza chistică a pancreasului este mai frecventă în Europa Centrală și mai rară în Scandinavia și în bazinul mediteranian. În afara Europei a fost menționată extrem de rar.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai multe dintre informaţiile de care dispune genetica privesc malformaţiile congenitale. Se pare, în măsura în care datele sînt superpozabile, că frecvenţa malformaţiilor congenitale variază considerabil de la o populaţie la alta. Conform datelor publicate de Stevenson (1970), cele mai mari valori au fost întîlnite la Melbourne, Panama City, Johannesburg: 2,0% şi cele mai mici: 0,31% la Calcutta. Cifre extrem de ridicate au fost găsite ulterior printre nou-născuţii din Australia (12,3%) (Lilienfeld (1970). Aceste date trebuie acceptate cu rezerve, deaorece ele reflectă modul de diagnostic şi includerea, sau excluderea, unor malformaţii minore. Rezervele sînt valabile, îndeosebi, pentru malformaţiile congenitale de cord, boala congenitală de şold şi piciorul strîmb congenital. Aşa cum remarca Carter (1969), diagnosticarea lor este o problemă de „opinie şi tradiţie". Chiar făcînd abstracţie de cele trei malformaţii, variaţiile rămîn foarte mari.

La fel de important este faptul că populaţiile se deosebesc şi prin incidenţa unor malformaţii specifice.

De pildă, polidactilia pare să fie mult mai frecventă la negrizi — în populaţiile Bantu — 6,2‰ în Pretoria — decît la celelalte două rase: 0,5% (Chung şi Myrianthopoulos, 1968).

Fanta palatină şi buza de iepure sînt mai frecvente printre japonezi decît printre europizi, iar printre aceştia mai frecventă decît printre africanii sud-saharieni. Malformaţiile sistemului nervos central prezintă cele mai importante variaţii geografice şi rasiale. Anecefalia este mult mai des întîlnită printre europizi decît printre mongolizi şi negrizi (după Adams şi Niswander, 1968). Dar chiar şi printre europizi apar diferenţe geografice marcate. Frecvenţele întîlnite în Irlanda şi Scoţia sînt mult mai mari decît cele din Europa continentală.

De asemenea, malformaţiile congenitale multiple apar mai des la europizi, 12,8%, decît la mongolizi (japonezi), 8,3% şi negrizi 4,3%.

Nu există o explicaţie suficientă a acestor fapte. Se presupune că unele dintre ele ar putea fi consecinţa structurii genetice deosebite a populaţiilor. Cele mai multe sînt atribuite unor factori extragenetici: virusuri, medicamente etc.

Vom sublinia un aspect care interesează în mod deosebit profilaxia bolilor ereditare, şi anume, importanţa genetică a izolatelor.

Prin izolat se înţelege o populaţie cu efectiv limitat, care are un număr de strămoşi comuni mai mare decît populaţia generală. Cu alte cuvinte izolatul este o populaţie ai cărei membri se căsă-

Scanned with OKEN Scanner

toresc între ei. În mod firesc căsătoriile consanguine, mai mult sau mai puțin apropiate, sînt mai numeroase decît în populațiile largi.

Izolarea este condiționată de factori diverși: geografici, sociali, economici, religioși, culturali, etnici, lingvistici etc.

Existența izolatelor este posibilă atîta timp cît există și barierele. Explozia demografică, industrializarea, migrațiile duc la spargerea izolatelor.

În Europa aceste formațiuni sînt pe cale de dispariție. Izolatele au, sub raport genetic, o dublă importanță: permit descifrarea unor fenomene evolutive și favorizează concentrarea unor mutații. Ne vom limita doar la ultimul aspect. Datorită uniunilor consanguine crește frecvența homozigoției. Atîta vreme cît genele sînt normale, homozigoția nu are consecințe patologice deosebite. Dar, fiecare organism are cîteva mutații recesive cu efecte detrimentale în formă homozigotă. Șansa ca o genă să fie homozigotă depinde de frecvența ei, de volumul populației și de gradul de apropiere dintre soți. În izolate, chiar o mutație foarte rară are multe șanse de a ajunge în formă homozigotă. Ca atare, în izolate se pot descoperi boli noi sau foarte rare, alături de tulburări relativ frecvente și în populațiile neizolate. Multe sindroame ereditare noi au fost descoperite în izolate. În general însă, predomină patologia genetică „obișnuită". Cu singura diferență că poate atinge frecvențe foarte mari.

Cîteva izolate au devenit celebre prin marea proporție de indivizi afectați. Într-un izolat din departamentul francez Herault a apărut, la începutul secolului al XVIII-lea, un bărbat cu hemeralopie. Mutația a fost transmisă apoi generațiilor următoare și în 1907 existau 2 116 persoane afectate. Într-un izolat elvețian, 2% din populație era surdo-mută, iar în altul, iugoslav, 10% aveau albinism.

Albinismul este, de asemenea, deosebit de răspîndit printre amerindienii Caribe-Cuna din Panama, printre cei din Arizona și Noul Mexic (S.U.A.). În aceste grupe frecvența ajunge pînă la 1/140. În populațiile exogame tulburarea este rară: 1/20 000.

Tulburările nu sînt, așa cum menționam, excepțional de rare. Sindromul Ellis-van Creveld, o formă particulară de nanism asociată cu polidactilie, este însă o boală ereditară recesivă extrem de rară. Cu o importantă excepție, descoperită de Mc Kusick și colab., (1964). Ei au studiat o populație închisă, Amish din Pensilvania și au descoperit 16 cazuri (16/8 000). Numărul bolnavilor în toate populațiile Amish studiate ulterior este superior totalului cunoscut în restul lumii.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte la fel de interesante au fost întîlnite și în populațiile relativ izolate din România. De pildă, în comuna Rudăria din județul Caraș-Severin, frecvența retinitei pigmentare ajunge la 2% (Milcu și colab.).

Bolile ereditare pot atinge frecvențe importante și în populațiile mari, dar relativ închise. Se cunosc boli care se întîlnesc îndeosebi printre evrei: pentozuria și sindromul Tay-Sachs. În schimb, în aceeași populație fenilcetonuria este rară.

Explicația o aduce căsătoria preferențială între soți cu această origine etnică. În asemenea populații, ca și în izolatele propriu-zise, crește incidența homozigoților.

Scanned with OKEN Scanner

III

DETERMINAREA NATURII TULBURĂRII

Principii metodologice

În mod obișnuit, se cere un sfat genetic în una din următoarele situații :

1) Unul dintre părinți are o boală cert ereditară și vrea să știe care este riscul de a avea un copil afectat ;

2) Cei doi soți au aceeași tulburare și vor să afle dacă vor avea copii normali sau anormali ;

3) Cei doi părinți, sau viitori soți, sînt indemni, dar în familia lor există unul sau mai mulți bolnavi cu boli ereditare, sau parțial ereditare ;

4) S-a născut un copil anormal și părinții se întreabă cum va fi viitorul lor copil. Mai rar părinții cer un sfat genetic după nașterea a doi sau mai mulți copii anormali, sau după moartea inexplicabilă a unuia sau mai multor copii ;

5) Părinții au avut avorturi spontane repetate și se întreabă dacă nu cumva se va pierde și sarcina următoare, sau dacă nu cumva va rezulta un copil malformat ;

6) Cuplul este steril și soții vor să știe dacă sterilitatea nu este genetică.

Excepțional de rar, cel puțin în serviciul nostru, soții, sau viitorii soți, sînt consanguini și vor să afle dacă vor avea descendenți handicapați genetic. La fel de rar solicită un sfat genetic persoane indemne ale căror rude apropiate au avut sau au o boală ereditară cu debut tardiv. În asemenea cazuri vor să știe dacă nu vor fi și ei afectați. Rezolvarea acestor situații ridică probleme extrem de variate și uneori deosebit de dificile.

Înainte de a vorbi despre dificultăți, vom contura succint conceptul de boală genetică.

Scanned with OKEN Scanner

Prin boală genetică se înţelege orice condiţie patologică condiţionată de o mutaţie genică sau cromozomială transmisă de-a lungul mai multor generaţii, sau apărută în celulele germinale ale unuia dintre părinţi.

Ceea ce se transmite nu este însă boală, ci mutaţie. Modul în care se va manifesta depinde de condiţiile de mediu. Dacă considerăm patologia umană ca un spectru continuu, atunci la o extremitate sînt bolile condiţionate aproape exclusiv genetic, iar la cealaltă extremitate sînt tulburările condiţionate aproape exclusiv mezologic, aşa cum sînt leziunile rezultate dintr-un accident brutal. În acest ultim caz ereditatea nu are nici un rol, dar evoluţia tulburărilor, felul cum răspunde bolnavul la tratament sînt controlate genetic.

Această idee este sugestiv redată în schema care urmează (după Gordon, 1971).

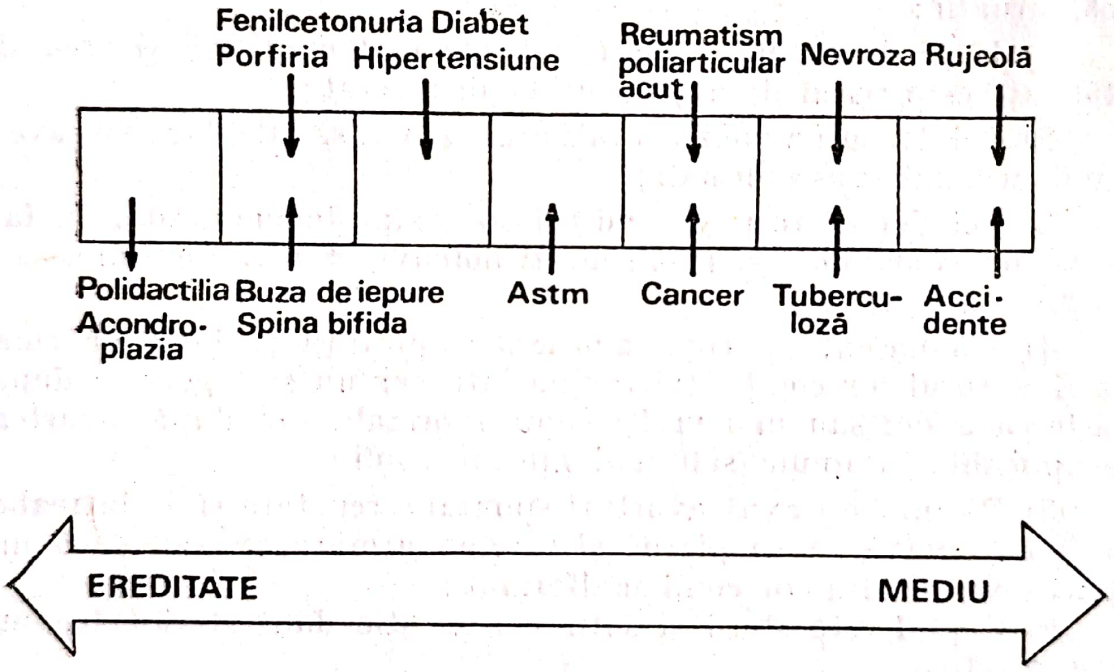


Fig. 2 : Spectrul etiologic al bolilor.

Metodologie

Determinarea naturii tulburării şi, implicit, evaluarea riscului reclamă două condiţii fundamentale :

— stabilirea unui diagnostic corect ;
— maximum de informaţii asupra membrilor familiei.

Scanned with OKEN Scanner

Primul și cel mai important element al profilaxiei genetice este stabilirea exactă a diagnosticului. Fără un diagnostic cert, sfatul genetic nu este doar inutil, el poate avea chiar consecințe periculoase.

Dar realizarea acestui deziderat este departe de a fi simplă. Nu trebuie uitat că există, pînă acum cel puțin, 1 800 de boli ereditare și că identificarea lor impune nu numai o informație uriașă, ci și posibilități tehnice remarcabile. Iată de ce, așa cum subliniau Robert și Forestier (1974), un serviciu de sfaturi genetice „nu se poate dezvolta în afara unui centru spitalicesc și universitar". Numai acolo poate găsi toate tehnicile de care are nevoie : citogenetică, enzimologie, imunologie, microscopie electronică.

În paginile care urmează vom discuta cîteva dintre greutățile pe care le implică această etapă.

Tulburările probandului pot fi rezultatul :

— unei anomalii cromozomiale. În cîteva sindroame malformațiile sînt atît de caracteristice încît diagnosticul nu întîmpină nici un fel de dificultăți (sindromul Down, sindromul Turner). Certitudinea o aduce studiul citogenetic ;

— unei mutații dominante cunoscute. Ea este prezentă în cîteva generații. Deseori însă, copilul prezintă toate anomaliile caracteristice sindromului, dar părinții sînt indemni. În aceste cazuri, cea mai plauzibilă explicație este aceea a unei noi mutații. Nu știm și nici nu putem ști în gonadele căruia dintre părinți a apărut mutația. De asemenea, nu putem aprecia corect nici riscul recurenței. Dacă mutația a apărut într-un stadiu timpuriu al dezvoltării epiteliului germinal al testicululi, tatăl va fi un mozaic și ca atare riscul recurenței este mare.

Nu trebuie eliminată nici posibilitatea existenței unei mutații dominante cu penetranță incompletă, sau cu expresivitate variabilă. Părinții trebuie investigați atent, deoarece ar putea prezenta mici malformații ;

— unei mutații recesive autozomale în formă homozigotă. Aceasta este una dintre cele mai frecvente cauze ale cazurilor sporadice. Diagnosticul de siguranță implică detectarea unei anomalii biochimice specifice.

Părinții, heterozigoți, vor avea modificări biochimice mai puțin importante (vezi : Detectarea purtătorilor). Deseori, cercetările biochimice nu dau rezultate concludente, sau nu pot fi efectuate. Bănuim existența unei boli ereditare, dacă părinții sînt consanguini.

— unei mutații recesive legate de sex ;

Scanned with OKEN Scanner

— unei mutații necunoscute. Posibilitatea este mult mai frecventă decît pare. Este sigur că mulți medici au trecut fără să bănuiască pe lîngă noi sindroame ;

— unei fenocopii, eventualitate relativ rară. Diagnosticul ei corect este hotărîtor pentru aprecierea riscului :

— unui factor mezologic.

De foarte multe ori sîntem tentați să credem că diagnosticul clinic este suficient. Bolnavul prezintă toate tulburările caracteristice unui sindrom dat, cu mod de transmitere bine cunoscut și riscul pare ușor de stabilit. Într-adevăr uneori este așa. Dar pe măsură ce știm din ce în ce mai mult despre bolile ereditare, înțelegem că „același sindrom" poate fi rezultatul unor mutații independente care se transmit deosebit. Aceasta înseamnă că există două sau mai multe entități care pot fi diferențiale clinic și biochimic.

Un exemplu concludent sînt mucopolizaharidozele : sindromul Hurler a fost considerat mult timp o singură entitate, caracterizată prin hipotrofie staturală, înapoiere mentală, facies particular, anomalii scheletice și opacitate corneeană. Apoi, s-a conturat ideea că din punct de vedere clinic și genetic există două forme de sindrom Hurler, una transmisă recesiv autozomal și cealaltă recesiv legat de sex. Ultima formă, sindromul Hunter, se distinge printr-o evoluție mai puțin rapidă, prin creșterea frecvenței surdității, prin raritatea opacității corneene și printr-o înapoiere mentală mai puțin importantă. În ambele forme, în urină se găsește dermatan sulfat și heparan sulfat.

Acum este sigur că există încă patru forme distincte : sindromul Scheie, sindromul Sanfilippo, sindromul Morquio și sindromul Maroteaux-Lamy, fiecare dintre ele prezentînd particularități clinice și biochimice. Toate patru se transmit recesiv autozomal (Smith, 1970).

Holmberg și Nilsson (1973) au demonstrat că boala Willebrand, considerată pînă acum rezultatul unei singure mutații, trebuie divizată în două variante genetice.

Boala se distinge printr-o scădere a activității factorului antihemofilic plasmatic, o prelungire a timpului de sîngerare și o scădere a adezivității trombocitelor după metoda lui Salzman. Tulburările sînt consecința deficienței unui factor plasmatic, de natură însă obscură.

Holmberg și Nilsson au arătat că o parte dintre bolnavi nu au factorul antihemofilic. Mutația care condiționează anomalia se transmite dominant autozomal. În cel de-al doilea grup concen-

Scanned with OKEN Scanner

traţia factorului antihemofilic intră în limitele normale de variabilitate. Boala se transmite recesiv legat de sex, ca şi hemofilia.

Un exemplu la fel de concludent îl constituie sindromul oro-digito-facial (ODF). Aşa cum sugerează şi numele, sindromul se distinge prin malformaţii oro-faciale, facies particular, limbă lobată, absenţa unor dinţi şi anomalii digitale : brahidactilie şi sindactilie. Investigarea atentă a cazurilor familiale a dus la divizarea sindromului în două tipuri : ODF I şi ODF II. Asemănările şi deosebirile dintre cele două forme sînt prezentate în tabelul care urmează.

Tabelul 1

Malformaţiile comune şi diferenţiale în ODF I şi ODF II (după Rimoin şi Edgerton, 1967).

	ODF I	ODF II
Malformaţii comune		
Limbă lobată		
Noduli pe limbă		
Despicătură palatină		
Buză de iepure		
Rădăcina nasului largă		
Brahidactilie		
Sindactilie		
Polidactilie		
Clinodactilie		
Diferenţe între ODF I şi ODF II		
Mod de transmitere	Dominant legat de sex	Recesiv autozomal
Distribuţia pe sexe	Numai femei afectate	Şi bărbaţi şi femei
Dentiţie	Absenţa incisivilor laterali	Incisivi laterali absenţi sau normali
Nas	Hipoplazie alară	Larg, de tip bifid
Mandibula	Hipoplazia ramurei	Hipoplazia corpului
Păr	Rar şi subţire	Normal
Piele	Leziuni granulare şi papulare	Normal
Degete	Polisindactilie unilaterală	Polisindactilie bilaterală a halucelui
Schelet	Leziuni reticulare neregulate ale oaselor scurte	Neregularităţi matafizale
Auz	Normal	Hipoacuzie

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul care urmează am inclus alte cîteva exemple.

Tabelul 2

Genocopii ale bolilor genetice (după Mc Kusick, 1968)

Tulburarea	Mod de transmitere
1. Sindromul Marfan	Dominant autozomal
Homocistinuria	Recesiv autozomal
2. Distrofia musculară	
Duchenne	Legată de sex
Pelvi-femurală	Recesiv autozomal
Facioscapulohumerală	Dominant autozomal
3. Diabetul insipid	
pitresino-sensibil	Dominant autozomal
pitresino-rezistent	Legat de sex
4. Retinită pigmentară	Dominant autozomal
	Recesiv autozomal
	Legat de sex

Asemenea tulburări se numesc genocopii.

La fel de complicată este interpretarea unei tulburări care uneori poate apare izolat, iar alteori face parte dintr-un sindrom, sau dintr-un grup de sindroame condiționate de mutații independente. Un exemplu foarte concludent este surditatea.

După Konigsmark (1969) surditatea poate fi condiționată de mutații dominate, recesive sau legate de sex, poate fi conductivă sau neurală, poate fi congenitală sau tardivă.

Konigsmark propune următoarea clasificare :

Tabelul 3

Surditate fără alte anomalii asociate

Tulburarea	Caractere clinice	Mod de transmitere
Surditatea gravă congenitală dominantă	Surditate neurală gravă ; rareori se asociază tulburări vestibulare	Dominant autozomal
Surditate neurală progresivă dominantă	Surditate moderată gravă, care începe în copilărie și evoluează progresiv	Dominant autozomal
Surditate unilaterală dominantă	Surditate neurală uni- sau bilaterală fără nici o altă anomalie	Dominant autozomal cu penetranță variabilă
Pierderea auzului la tonurile cu frecvență joasă	Incapacitatea de a percepe tonurile joase urmată de incapacitatea de a percepe și tonurile înalte ; apare în decada a 2-a÷3-a și evoluează lent	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3 (continuare)

Tulburarea	Caractere clinice	Mod de transmitere
Pierderea auzului pentru tonurile cu frecvență mijlocie	Începe în copilărie și progresează lent: răspuns vestibular normal	Dominant autozomal
Otoscleroza	Una dintre cele mai frecvente cauze ale surdității: surditate progresivă	Dominant autozomal cu penetranță 20—40%
Surditate congenitală gravă recesivă	Surditate gravă congenitală cu funcții vestibulare normale	Există probabil mai multe mutații independente recesive care dau acest tip de surditate
Surditate nervoasă cu debut timpuriu	Surditate gravă cochleară care începe în copilărie, surditate totală la 5—6 ani	Recesiv autozomal
Surditate congenitală moderată	Surditate moderată care nu progresează; funcție vestibulară normală	Recesiv autozomal
Surditate nervoasă congenitală legată de sex	Surditate gravă nervoasă: funcție vestibulară normală	Recesiv legată de sex
Surditate nervoasă cu început timpuriu	Surditatea devine evidentă la 2—3 ani	Recesiv legată de sex

Există apoi numeroase sindroame care asociază surditatea cu malformații ale urechii externe, sau ale sistemului tegumentar. Din ultima grupă vom reaminti cîteva:

Tabelul 4

Surdități cu anomalii dermatologice asociate

Sindromul Waardenburg	Surditate nervoasă; rădăcina nasului aplatizată; sprîncene confluente, heterocromie, modificări pigmentare ale pielii	Recesiv autozomal
Albinism dominant și surditate congenitală	Albinism generalizat; surditate nervoasă bilaterală	Dominant autozomal
Anhidroză dominantă și surditate progresivă	Anhidroză; surditate nervoasă progresivă care începe în decada a treia	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

În acest grup mai figurează alte 9 sindroame rare.

S-au descris, apoi, cel puţin 9 sindroame ereditare în care sînt implicate sistemele auditiv şi vizual. Cele mai cunoscute sînt :

— sindromul Usher (retinită pigmentară recesivă şi surditate congenitală) ;

— sindromul Refsum (retinită pigmentară, ataxie, polinevrită şi, uneori, surditate) ;

— sindromul Alström (degenerare retiniană atipică, obezitate, diabet zaharat, surditate nervoasă progresivă.

Apoi se cunosc sindroame în care alături de surditate se întîlnesc tulburări ale sistemului nervos central, ale scheletului, ale rinichilor sau ale sintezei tiroidiene. Relativ frecvent este sindromul Pendred, caracterizat prin asocierea guşei cu surditate congenitală.

Lenz (1966) vine cu alte exemple, care şi ele demonstrează cît de mari pot fi dificultăţile pe care trebuie să le depăşească prima etapă a profilaxiei genetice.

Se cunosc mai multe tipuri de disostoză metafizară. Anomalia este întîlnită, de obicei, în hipofosfatazie şi în rahitismul rezistent la vitamina D. Dar, ea face parte şi din sindromul de distrofie toracică asfixiantă descrisă de Jeune şi din sindromul de hipoplazie cartilagiu-păr descoperit de Mc Kusick. Alături de aceste tipuri, Lenz menţionează alte trei forme cunoscute doar prin cîteva observaţii. Una dintre ele, forma Jensen, se transmite dominant autozomal, altă formă, Peña, se transmite recesiv autozomal, iar ultima are un mod de transmitere incert.

*

O tulburare genetică este, uneori, greu de deosebit de tulburarea clinică asemănătoare, dar condiţionată mezologic. Aceste tulburări se numesc fenocopii. Cîteva dintre ele sînt sumarizate în tabelul care urmează.

Tabelul 5

Fenocopii ale tulburării genetice

Tulburarea	Mod de transmitere	Cauze mezologice
Microcefalia	Recesiv autozomal	Radiaţii, rubeolă, boala incluziunilor citomegalice, toxoplasmoză : cauze necunoscute

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5 (continuare)

Tulburarea	Mod de transmitere	Cauze mezologice
Cataractă	Legat de sex, ca în sindromul cerebro-oculo-renal. Recesiv autozomal ca în galactozemie.	Radiații, rubeolă, cauze necunoscute
Surditate	Recesiv autozomal Dominant autozomal Recesiv legat de sex	Cauze necunoscute
Sindromul Holt-Oram	Dominant autozomal	Talidomida
Retinoblastom	Dominant autozomal cu penetranță incompletă (tumora este bilaterală)	Cauze necunoscute. Tumora este unilaterală

În general, medicii au tendința de a atribui factorilor de mediu un rol mult mai important decît au. Așa cum sublinia Lenz (1971) foarte mulți factori sînt suspectați de a fi teratogeni, dar foarte puțini sînt cert teratogeni.

În orice caz, riscul empiric trebuie stabilit numai după ce se elimină alți factori care pot avea același rezultat. O asemenea concluzie implică analiza amănunțită a istoriei primelor trei luni de sarcină și cercetarea medicală a mamei. În mediul înconjurător există, în mod obișnuit, un număr relativ mic de factori teratogeni. Ei pot fi vinovați de nașterea unui copil anormal și, în cazul persistenței lor, și de nașterea altor copii malformați.

Agenți chimici

Dintre medicamentele cunoscute pînă acum, cu excepția talidomidei, numai cîteva au acțiune teratogenă certă:

— hormonii androgeni sau înrudiți: testosteronul, etisterona, noretisterona, progesteronul în doze mari și stilbestrolul au acțiune masculinizantă evidentă;

— hormonii corticoizi și ACTH-ul par să ducă la apariția fantei palatine. S-au descris mai mulți copii anormali născuți din mame care au primit acești hormoni la începutul sarcinii. Este vorba, îndeosebi, de cortizon, administrat mamelor cu astm. Cu

Scanned with OKEN Scanner

toate acestea, mai există dubii asupra efectelor teratogene ale acestor hormoni, deoarece multe mame tratate au născut copii sănătoşi ;

— antibiotice. Se pare că numai tetraciclina poate să ducă uneori la apariţia unor malformaţii osoase. Streptomicina, deşi pare responsabilă de existenţa unor leziuni ale urechii interne, nu este teratogenă în accepţiunea obişnuită a termenului ;

— citotoxicele şi antimitoticele sînt manifest teratogene. O mamă care a luat asemenea substanţe trebuie să întrerupă sarcina.

Sînt suspectate ca teratogene numeroase alte substanţe :

— ciclamaţii, care au fost larg folosiţi în industria alimentară, dar care acum au fost interzişi ;

— sulfonamidele ;

— antimalaricele folosite în doze mari, ca abortive.

Un loc cu totul particular trebuie acordat anesteziceior şi tuturor medicamentelor sedative folosite preoperator. Acest grup este, în general, neglijat, deşi după datele sumarizate de Maraud şi Stoll (1972) 1—1,6% dintre femeile însărcinate suferă o operaţie oarecare. Aceste substanţe măresc considerabil mortalitatea perinatală. Nu se ştie dacă ele sînt sau nu teratogene la om. În condiţii experimentale au efecte malformative : dietileterul, metoxifluoranul, tetrafluorobrometanul şi ciclopropanul.

Factori infecţioşi

Se cunosc numai trei viruşi care tulbură dezvoltarea embrionară şi fetală.

Cel mai important dintre ele este virusul rubeolei. În medie, cel puţin în S.U.A., 4—8 femei însărcinate la 10 000 fac o formă clinică sau subclinică de rubeolă. În cursul epidemiilor frecvenţa creşte pînă la 2—3%. Dintre ele, 35% vor avorta şi 20% vor naşte un copil malformat. Cei mai mulţi copii anormali provin din mame care au contractat boala în primele două luni de sarcină. 50% dintre mamele afectate în timpul primei luni de sarcină au un copil anormal. Procentul scade la 22% pentru luna a doua şi la 6—10% pentru luna a treia. Se menţine la acest nivel şi printre copiii născuţi din mame care au făcut rubeolă în următoarele două luni de sarcină.

O parte dintre malformaţiile întîlnite printre copiii născuţi din mame care au avut rubeolă în primele două luni de sarcină — este vorba de malformaţiile cardiace şi anencefalie — pot fi condiţionate şi de alţi factori mezologici, precum şi de mutaţii genice.

Scanned with OKEN Scanner

Copiii născuţi din mame care au făcut rubeolă mai tîrziu prezintă tulburări ale urechii interne şi leziuni cerebrale.

Infecţiile cu virusul herpesului duc uneori la eliminarea embrionului. De asemenea, induc malformaţii ale sistemului nervos central : microcefalie şi microftalmie.

Virusul incluziunilor citomegalice este întîlnit la 3—5% dintre femeile însărcinate şi la 1—2% dintre nou-născuţi. În general, 30—60% dintre femei au anticorpi. În asemenea condiţii este greu de atribuit o malformaţie congenitală oarecare acestui virus. S-au descris printre copiii cu această infecţie, malformaţii ale sistemului nervos central — microcefalie, hidrocefalie, microftalmie, anomalii cardio-vasculare şi ale tractului digestiv.

Rămîne discutabilă acţiunea teratogenă a virusului gripal, a virusului „echo", a virusului rujeolei şi a virusului encefalitei virale. S-a presupus că atrezia esofagiană ar fi expresia caracteristică a infecţiei cu virusul gripei.

Factori fizici

Este bine cunoscut rolul teratogen al radiaţiilor ionizante (vezi capitolul consacrat radiaţiilor ionizante).

Se pare că radiaţiile sînt singurul agent fizic cu această acţiune. În literatură medicală mai veche se atribuie o importanţă deosebită traumatismelor, tumorilor benigne uterine, hipertermiei. Acţiunea teratogenă a acestor factori este acum contestată. S-ar putea doar ca malpoziţiile embrionare să explice apariţia piciorului strîmb congenital şi a luxaţiei de şold.

Tulburările metabolice ale mamei

S-a spus că un procent important dintre copiii cu malformaţii fără nici o explicaţie plauzibilă, provin din mame cu hipotiroidism, cu prediabet sau diabet zaharat. Se pare însă, că hipotiroidismul nu este un factor teratogen. Prediabetul şi diabetul au însă, cert, efecte teratogene (vezi : Diabetul zaharat).

O problemă deosebit de dificilă o constituie unele malformaţii cardiace materne, îndeosebi tetralogia Fallot. După toate

Scanned with OKEN Scanner

probabilităţile această malformaţie nu este ereditară. Cu toate acestea, mamele afectate au mai multe riscuri de a naşte copii cu malformaţii cardiace decît mamele normale. Se admite că în asemenea circumstanţe, malformaţiile sînt rezultatul tulburărilor de hematoză.

Dezvoltarea embrionară poate fi tulburată oricînd. Cunoaşterea orarului embriologic ne poate permite, uneori, să diferenţiem o malformaţie de origine genetică de una indusă de mediul înconjurător.

Tabelul 6

Timpul de apariţie al unor malformaţii (după Smith, 1970)

Ţesut	Malformaţia	Cauza înainte de..
Sistem nervos central	Anencefalia	ziua a 24-a
	Meningomielocel	ziua a 26-a
Masiv facial	Buză de iepure	ziua a 36-a
	Despicătură palatină	săptămîna a 8-a
Tub digestiv	Atrezie esofagiană+fistulă traheo-esofagiană.	ziua a 30-a
	Atrezie rectală.	săptămîna a 6-a
	Atrezie duodenală	săptămîna a 7—8-a
	Malrotaţia intestinului	săptămîna a 10-a
	Omfalocel	săptămîna a 10-a
	Diverticul Meckel	săptămîna a 10-a
Sistem genito-urinar	Extroversia vezicii.	ziua a 30-a
	Agenezie renală.	ziua a 30-a
	Uter bicorn.	săptămîna a 10-a
	Hipospadias	săptămîna a 12-a
Inimă	Transpoziţia marilor vase.	ziua a 34-a
	Defect de sept ventricular.	ziua a 38-a
Membre	Aplazia radiusului	ziua a 38-a
	Sindactilie	ziua a 42-a

Scanned with OKEN Scanner

Ancheta familială

În capitolul precedent am arătat cît de dificil poate fi diagnosticul unei tulburări. De multe ori el nu poate fi pus fără o atentă cercetare a genealogiei.

Vom începe cu părinţii. Discuţia noastră va fi orientată pe problemele care pot elucida natura cazului.

Vîrsta — ştiind că există, uneori, o asociaţie între vîrsta părinţilor, îndeosebi a mamei, şi naşterea unui copil anormal ;

Locul de naştere. Părinţii pot proveni dintr-un izolat. Aceasta poate sugera existenţa unei boli recesive.

Consanguinitatea (vezi : Consanguinizarea).

Profesia. Părinţii pot lucra într-un mediu mutagen sau teratogen.

Antecedente personale. Vom insista asupra tulburărilor endocrine ale mamei (diabet zaharat, hipotiroidie). Apoi vom analiza perioada preconcepţională, — iradierea medicală a părinţilor, bolile mamei, tratamente — şi istoria primelor luni de sarcină. Vom consemna toate evenimentele care pot tulbura embriogeneza : infecţiile virotice ale mamei, contactul cu copii cu rubeolă, iradieri, tratamente. Apoi, vom cere cît mai multe informaţii despre fraţii şi surorile probandului : număr, vîrstă, sănătate, gemeni. Dacă probandul aparţine unui cuplu gemelar, se va examina şi celălalt membru al perechii şi se va stabili zigoţia.

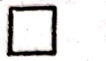
Vom completa datele pe care le avem cu informaţii asupra rudelor apropiate ale părinţilor. Aceasta este, deseori, o problemă delicată. Unul dintre soţi are o rudă apropiată handicapată genetic şi nu vrea ca celălalt soţ să ştie, sau unul dintre soţi are dintr-o uniune anterioară un copil bolnav şi vrea ca faptul să rămînă un secret. Iată de ce, şi aceasta este o regulă unanim adoptată, discuţiile trebuie să aibă loc între genetician, fără asistenţă, cu fiecare soţ în parte. Dacă acest principiu nu este respectat, se pot pierde informaţii deosebit de preţioase.

Dar, chiar aşa, datele de care dispune geneticianul sînt incomplete. Consultandul sau părinţii nu ştiu prea mult despre rudele lor ceva mai îndepărtate : unchi, mătuşi, nepoţi. Uneori informaţiile lor sînt eronate.

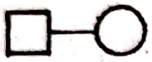
De aceea, ancheta trebuie continuată. Se va merge pe două canale. Se vor cere toate informaţiile medicale disponibile : foi de internare, buletine de necropsie etc. Apoi geneticianul se va deplasa pe teren. Este indispensabil ca el să examineze toate rudele probandului. Deseori va descoperi forme fruste sau chiar cazuri noi. Am vrea să subliniem în mod deosebit acest aspect,

Scanned with OKEN Scanner

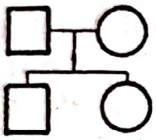
deoarece deseori din multiple raţiuni ancheta familială se termină în spital. De-abia acum se poate face un arbore genealogic concludent. Se începe întotdeauna cu persoana afectată. Cel care a permis detectarea unei anumite tulburări ereditare se numeşte proband, propositus sau caz index. În arborele genealogic este indicat cu o săgeată. Pentru desenarea arborelui genealogic se vor folosi simbolurile internaţionale :


= bărbat normal.

= femeie normală.


= căsătorie.

= căsătorie consanguină.


= părinţi cu doi copii, un băiat şi o fată.

= gemeni monozigoţi.

= gemeni dizigoţi.

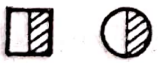
= sex nespecificat.

= număr de copii de un anumit sex.

= bărbat anormal.

= femeie anormală.

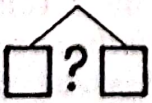
= proband.


= heterozigot pentru o genă autozomală.

= purtător pentru o mutaţie recesivă legată de sex.

= mort.

= avort sau născut prematur cu sex necunoscut.



= zigoţie incertă.

Scanned with OKEN Scanner

Se pot folosi și alte simboluri :

= bărbat.

= femeie etc.,

dar ele sînt mai greu de urmărit.

Arborele genetic permite stabilirea modului de transmitere a mutației. Deseori, numărul de cazuri este prea mic și atunci modul de transmitere trebuie căutat în literatură. Cea mai bună referință de care dispunem este Mendelian Inheritance in Man — un catalog al bolilor ereditare — publicat de Mc Kusick (1971).

Scanned with OKEN Scanner

IV

MODUL DE TRANSMITERE A CARACTERELOR

Cîteva premize

Modul de transmitere a caracterelor a fost stabilit de către Mendel la plante. Observațiile lui însă sînt valabile în întreaga lume vie. Trebuie remarcat că legile mendeleene se aplică numai la caracterele condiționate de o singură genă.

De la începutul secolului, pînă relativ recent, se opera cu conceptul o genă — un caracter. Cînd se spunea că un caracter se transmite dominant sau recesiv se subînțelegea că gena care îl condiționa se transmitea ca atare.

Realizările biologiei moleculare au modificat profund acest concept. Este sigur acum că o genă condiționează secvența amino-acizilor unui singur lanț polipeptidic. Iar o proteină este constituită din unul sau mai multe asemenea lanțuri. O proteină la rîndul ei se distinge printr-un anumit număr de amino-acizi și printr-o anumită secvență a amino-acizilor. În mod logic, se poate presupune deci, că există o corelație între un anumit caracter fenotipic și o anumită proteină, sau un anumit lanț polipeptidic. Și într-adevăr există. Se cunosc suficient de multe tulburări ereditare care sînt expresia alterării structurale a unei singure proteine, sau a unui singur lanț polipeptidic.

La om, ca și la celelalte organisme multicelulare, un caracter oarecare nu poate apare într-un organism dat decît în două forme. Iată un exemplu concludent. Dacă se examinează electroforetic hemoglobina părinților care au copii cu anemie cu celule falciforme se constată că ei au două tipuri de hemoglobină: A (hemoglobina normală) și S (o hemoglobină anormală, care se deosebește de hemoglobina normală prin substituirea unui singur amino-acid într-un lanț beta).

Scanned with OKEN Scanner

Această observaţie are o dublă valoare :

— fiecare organism are o pereche de gene care condiţionează aceeaşi funcţie, sau acelaşi caracter ;

— cele două gene pot fi similare sau deosebite. În primul caz, individul este homozigot, iar în cel de-al doilea heterozigot. Cele două gene deosebite se numesc *alele*. Această diferenţiere este extrem de importantă în înţelegerea patologiei umane, deoarece în anumite cazuri un homozigot va avea alt fenotip decît un heterozigot.

Datele, foarte succinte, discutate pînă acum au un caracter oarecum clasic. Gena, în spiritul biologiei moleculare moderne, este un mic sistem alcătuit din unităţi structurale şi formaţiuni de control. Structura proteinei este condiţionată de genele structurale, iar cantitatea de proteină sintetizată este sub controlul unor gene speciale, genele de control. O boală ereditară nu poate fi decît consecinţa unei anomalii apărută într-o genă structurală. S-a sugerat că unele tulburări genetice ar fi urmarea unei dereglări a genelor de control, dar pînă acum nu există nici o dovadă certă că ar fi aşa.

În urma unei mutaţii genice, de cele mai multe ori a substituirii unei singure baze, sînt posibile trei rezultate :

— noul triplet codifică acelaşi aminoacid şi produsul final va fi normal ;

— noul triplet codifică oprirea sintezei proteinelor. Proteina va fi mai scurtă decît cea normală şi, de obicei, nefuncţională ;

— noul triplet codifică un aminoacid diferit şi structura proteinei va fi alterată. Aceasta este consecinţa obişnuită. Urmările sînt variate, uneori minime, alteori importante : pierderea completă a funcţiei şi a structurii proteinei. Aceasta este cauza cea mai frecventă a bolilor ereditare.

Se cunosc şi alte tipuri de mutaţii. De pildă, uneori, se pierd, sau se adaugă, nucleotide. În cazul în care se pierd trei nucleotide finale, un triplet deci, proteina va fi ceva mai scurtă. Hemoglobina Freiburg este un exemplu. În lanţul β lipseşte un singur aminoacid. Bineînţeles, se pot pierde mai multe triplete. Hemoglobina Gun Hill are tot în lanţul β cinci aminoacizi mai puţin.

Ultimul tip de mutaţii este cel cromozomial. Cu toate acestea, nu se cunoaşte decît într-un număr destul de mic de cazuri defectul biochimic. Aceasta nu înseamnă că nu există un defect primar în toate bolile ereditare. Cu siguranţă el există, dar n-a fost încă descoperit. Aşa cum remarca Epstein (1968) nici modul de transmitere al unei boli, nici manifestările clinice nu sînt, deseori, suficiente pentru a localiza natura defectului. Tot el observa că

Scanned with OKEN Scanner

în multe boli ereditare tulburarea biochimică a fost descoperită mai mult prin șansă decît prin raționament. Faptul că în genetica medicală există încă multe necunoscute are multiple explicații:

— nu s-a descoperit încă lanțul metabolic anormal;

— sau chiar dacă a fost descoperit n-a fost suficient sau corect studiat.

Nu este exclus ca procesele metabolice individuale să fie normale și defectul să rezide într-un defect al sintezei ARN-ului ribozomal, care duce la o tulburare generalizată a sintezei proteinelor. Această ipoteză pleacă de la observațiile făcute pe drosofilă. S-ar putea, de asemenea, ca unele boli ereditare să fie expresia unor tulburări în sinteza unor substanțe prezente numai în cursul vieții embrionare.

Oricum, o boală ereditară este, în ultimă analiză, rezultatul unei tulburări biochimice, la rîndul ei expresia unei mutații.

Ereditatea dominantă autozomală

Pentru a înțelege mai ușor caracteristicile acestui tip de transmitere, să pornim de la existența ipotetică a unei perechi de alele A și a, în care A este dominantă. O genă este dominantă atunci cînd se manifestă în stare heterozigotă. Individul cu genele Aa este, în cazul de față, un heterozigot. Fenotipic se va manifesta deci numai gena A.

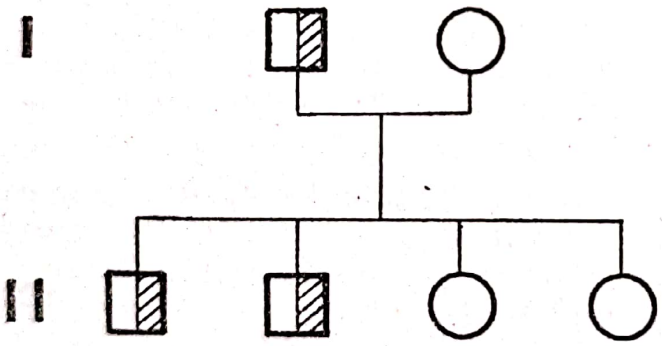


Fig. 3. În cazul căsătoriei între un heterozigot Aa cu un homozigot normal, 50% dintre copii vor fi heterozigoți și afectați.

Să presupunem apoi, că în populație există indivizi AA, Aa și aa: homozigoți AA, heterozigoți Aa și homozigoți aa.

1. În cazul în care un heterozigot Aa se încrucișează cu un homozigot aa, vor rezulta următoarele tipuri de descendenți:

$$Aa \times aa \text{——} Aa + Aa + aa + aa,$$

deci 50% heterozigoți Aa și 50% homozigoți aa. (Fig. 3)

Scanned with OKEN Scanner

2. În cazul în care se încrucișează doi heterozigoți Aa × Aa rezultă :

$$Aa \times Aa \text{ —— } AA + Aa + Aa + aa, \text{ (Fig. 4)}$$

deci 25% homozigoți AA; 50% heterozigoți Aa și 25% homozigoți aa. Fenotipic însă, 75% prezintă caracterul condiționat de gena dominantă.

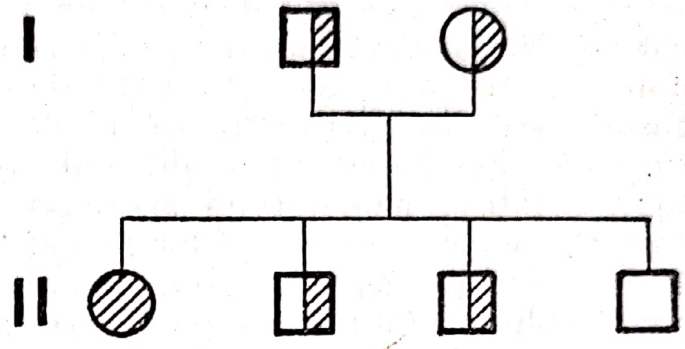


Fig. 4. Din uniunea între doi heterozigoți Aa vor rezulta 75% copii afectați : 50% heterozigoți și 25% homozigoți AA.

3. În ipoteza în care se încrucișează un homozigot AA cu un homozigot aa :

$$AA \times aa \text{ —— } Aa + Aa + Aa + Aa,$$

toți descendenții sînt heterozigoți Aa și fenotipic anormali, dacă mutația are efecte negative.

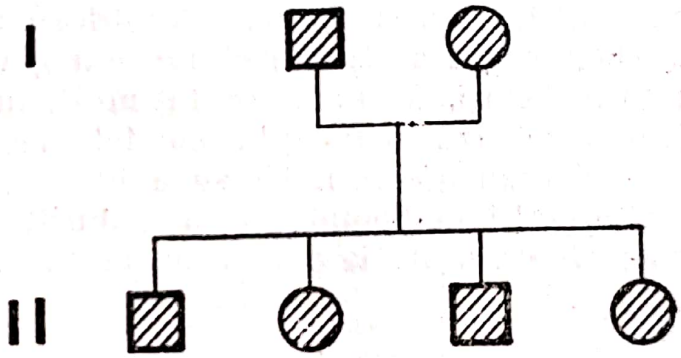


Fig. 5. Toți copii rezultați din uniunea a doi homozigoți anormali vor fi afectați (homozigoți).

4. Din încrucișarea unui homozigot AA cu un heterozigot Aa se vor forma :

$$AA \times Aa \text{ —— } AA + Aa + AA + Aa$$

50% homozigoți AA și 50% heterozigoți Aa. Ca și în cazul precedent toți urmașii manifestă caracterul condiționat de gena A.

5. Din uniunea a doi homozigoți AA vor rezulta numai homozigoți AA :

$$AA \times AA \text{ —— } AA + AA + AA + AA \text{ (Fig. 5)}$$

Ultima posibilitate (aa × aa) o vom prezenta mai tîrziu.

În genetica medicală ne interesează numai mutațiile cu efecte negative. Pornind de la datele de mai sus, se pot trage următoarele concluzii :

1. O boală dominantă se întîlnește și la băieți și la fete. Nici un sex nu este afectat preferențial. Dacă într-o familie sînt afectați numai băieții sau numai fetele, distribuția se datorește exclusiv întîmplării ;

Scanned with OKEN Scanner

2. Ori de cîte ori unul dintre părinţi este purtătorul unei tulburări ereditare condiţionate de o genă dominantă, el poate avea copii cu aceeaşi anomalie. Riscul este în funcţie de numărul de gene anormale, — ne referim la o genă dată, care poate fi prezentă în stare heterozigotă sau homozigotă, la unul sau la ambii părinţi. Riscul poate varia între 50% şi 100%. Cînd numai unul dintre părinţi este afectat, heterozigot — riscul este de 0,5%. Riscul este acelaşi pentru fiecare nou copil. Ca atare dintr-un cuplu în care un singur părinte este anormal pot rezulta numai copii sănătoşi, numai copii anormali sau şi unii şi alţii. Copiii normali vor avea la rîndul lor numai urmaşi normali, dacă gena are penetranţă completă (vezi penetranţă şi expresivitate). Trebuie subliniat însă, că raportul aşteptat teoretic se întîlneşte numai pe serii mari (o boală dominantă se poate transmite deci din generaţie în generaţie);

3. Cînd unul dintre părinţi este homozigot anormal, toţi copiii vor fi afectaţi. În patologia umană asemenea cazuri sînt extrem de rare şi aproape întotdeauna incerte. În mod teoretic un homozigot ar trebui să fie mai grav afectat decît un heterozigot. Uneori, se pare, se întîmplă într-adevăr aşa, Mc Kusick (1968) citează un cuplu cu telangiectazie hemoragică. Ambii părinţi erau afectaţi. Ei au avut un copil care avea numeroase malformaţii angiomatoase şi a murit. S-a presupus că în stare homozigotă mutatia pentru teleangiectazia hemoragică este letală.

Freevenţa unor boli dominante

Se cunosc numeroase asemenea boli. Ele au două particularităţi importante. În general, sînt mai puţin grave decît bolile recesive şi au penetranţă şi expresivitate variabilă. De aceea, putem calcula corect riscul reapariţiei tulburării, dar nu putem anticipa decît cu oarecare probabilitate care va fi forma clinică.

În tabelul sumarizat n-am inclus cîteva tulburări. Dacă ţinem seama şi de ele, atunci totalul tulburărilor ereditare condiţionate de o singură mutaţie este de 9 550 la 1 000 000 de nounăscuţi şi de 7 100 mai tîrziu. Firește, ar trebui adăugate sindroamele rare şi bolile probabil ereditare cu acelaşi mod de transmitere, care în lipsa unor dovezi certe au fost omise. Oricum, aproape 1% dintre toţi nou-născuţii sînt purtătorii unei mutaţii dominante autozomale cu efecte detrimentale.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7

Frecvența tulburărilor genetice (după Stevenson, 1961)

Tulburări condiționate de o singură mutație cu transmitere dominantă autozomală	Frecvența la 1 000 000	
	La naștere	În cursul vieții
Acondroplazia	28	28
Sindromul Marfan	60	26
Brahidactilia	6	6
Ectrodactilia	30	20
Exostozele multiple	400	400
Osteita deformantă	30	25
Osteogeneza imperfectă	60	25
Disostozele cranifaciale, mandibulo-faciale, cranio-claviculare	30	20
Hipertelorism	20	8
Ataxia	200	110
Epiloia	30	7
Coreea Huntington	10	8
Hidrocefalia — o formă	1 230	25
Atrofia musculară Charcot-Marie	40	24
Diplegia spastică	100	20
Distrofia miotonică	40	24
Distrofia musculară	25	14
Miozita osificantă	20	10
Surditatea totală ereditară	46	46
Surditate și cataractă	6	6
Surditate prin atrezia sau absența conductului auditiv extern	12	12
Neurofibromatoza	300	200
Polipoza multiplă a colonului	100	55
Displazia anhidrotică ectodermală	34	5
Hemangiomatoza cefalo-facială	30	7
Epidermoliza buloasă	100	40
Telangiectaziile hemoragice	100	12
Boala lui Willebrand	25	8
Policitemia adevărată	45	20
Trombocitopenia cronică recurentă	60	45
Porfiria	200	130
Diabetul insipid	40	20
Boala cistică a plămînilor, inclusiv bronșectaziile	500	400
Megacolonul	100	10
Aniridia	60	60
Cataracta congenitală	160	150
Cataracta senilă și presenilă	2 000	2 000
Scleroza coroidiană	500	500
Distrofia corneeană	140	140
Hipermetropia (mai mult de 10 dioptrii)	100	100
Distrofia maculară	100	100
Retinita pigmentară	150	150
Retinoblastom	58	14
Atrofie optică	7	7

Scanned with OKEN Scanner

Transmiterea dominantă legată de sex

În cazul în care gena dominantă se găseşte pe cromozomul de sex X, modul de transmitere seamănă într-o mare măsură cu cel autozomal. O femeie afectată va avea şi băieţi anormali şi fete anormale, aşa cum reiese foarte clar din schema care urmează:

$$X_DX \times XY \longrightarrow X_DX + X_DY + XX + XY$$

X_D = cromozomul cu gena anormală.

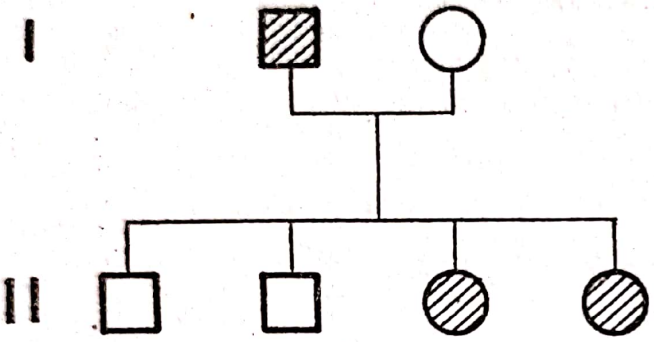


Fig. 6. În cazul în care tatăl este afectat, toate fetele vor fi anormale şi toţi băieţii indemni.

Deci, jumătate dintre copii vor fi normali şi jumătate afectaţi: 25% fete şi 25% băieţi.

În cazul în care tatăl este afectat, situaţia se modifică:

$$XX + X_DY \longrightarrow XX_D + XY + XX_D + XY,$$ (fig. 6)

toate fetele sînt anormale şi toţi băieţii normali. Acest aspect diferenţiază ereditatea dominantă legată de sex, de ereditatea dominantă autosomală. Stabilirea tipului de transmisie nu se poate face decît într-o familie cu mulţi afectaţi.

În mod obişnuit, tulburările condiţionate de mutaţii situate pe cromozomul X apar mai frecvent printre femei decît printre bărbaţi. Cînd boala este rară raportul F/B = 2 : 1. Cînd caracterul este relativ frecvent raportul scade, dar oricum este mai des întîlnit la femei.

Se cunosc puţine boli cu transmitere dominantă legată de sex. În catalogul bolilor ereditare al lui Mc Kusick figurează următoarele tulburări:

— osteodistrofia ereditară al lui Albright (pseudohipoparatiroidismul şi pseudo-pseudohipoparatiroidismul). N-ar fi exclus să fie însă dominantă autozomală cu limitare de sex;

— amelogeneza imperfectă;

— anosmia;

— atrofia musculară (Charcot-Marie (o formă);

— rahitismul vitamino-rezistent.

Scanned with OKEN Scanner

Ereditatea în codominanţă

În cazurile precedente, o alelă era dominantă în timp ce cealaltă era recesivă. Se poate întîmpla însă, ca ambele alele să fie dominante şi ambele să se manifeste fenotipic. Nici una nu este dominantă faţă de cealaltă. Cele două alele sînt deci codominante.

Iată un exemplu. Printre antigenii eritrocitari sînt şi antigenii M şi N. Un individ poate avea pe cei doi loci, gena M sau gena N, sau pe un locus gena M şi pe celălalt locus gena N. Fenotipic el poate fi M, N sau MN. La fel se întîmplă şi cu antigenii A şi B.

Ereditatea recesivă autozomală

O genă este recesivă cînd se manifestă fenotipic numai în stare homozigotă (la nivel molecular situaţia este mai complicată). Această definiţie este utilă, îndeosebi, în genetica medicală.

Ca şi în cazul eredităţii dominante, un individ poate fi homozigot normal NN, heterozigot Nn, sau homozigot anormal nn. În orice populaţie vor exista, deci, aceste tipuri. Din căsătoria între indivizi genetic deosebiţi vor rezulta fie numai copii normali, fie numai anormali, fie şi normali şi anormali.

1. Cea mai frecventă căsătorie are loc între doi indivizi indemni, dar heterozigoţi (Nn) (fig. 7):

$$Nn \times Nn \longrightarrow NN + 2Nn + nn.$$

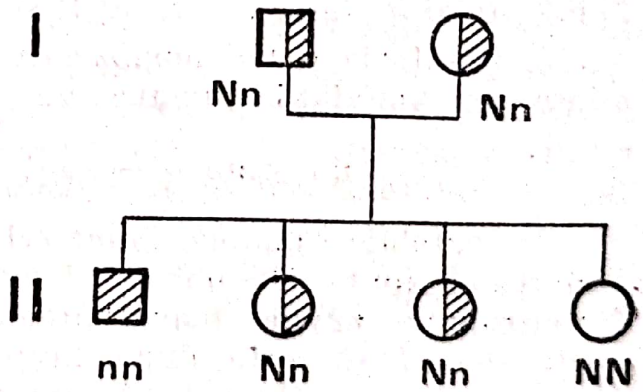


Fig. 7. Din căsătoria între doi heterozigoţi pentru o mutaţie recesivă autozonală se vor naşte 25% copii afectaţi şi 75% sănătoşi.

Dintr-o asemenea uniune vor rezulta: 25% homozigoţi normali, 50% heterozigoţi normali, deoarece se manifestă numai alela normală şi 25% homozigoţi anormali.

Aceste date reprezintă numai valori medii. Observaţiile au arătat însă, că numărul copiilor afectaţi depinde de volumul familiei. Conform aşteptărilor teoretice orice copil are o şansă din 4 de a fi afectat. Dar familiile în care ambii părinţi sînt hete-

Scanned with OKEN Scanner

rozigoți și în care există un singur copil, în 75% dintre cazuri el va fi sănătos. Dacă există doi copii, șansa ca ambii să fie indemni este de numai 56% ; dacă există 4 copii, șansa ca toți să fie sănătoși este de numai 32% (asupra acestui aspect vom reveni).

2. Din uniunea unui homozigot anormal cu un heterozigot aparent normal :

$$nn \times Nn \text{ —— } nN + nn + nN + nn$$

vor rezulta 50% copii anormali și 50% heterozigoți.

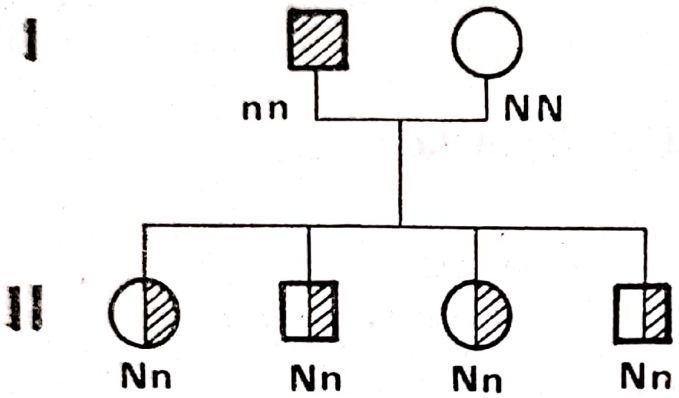


Fig. 8. Toții copii născuți din uniunea unui homozigot anormal cu unul normal vor fi heterozigoți clinic indemni.

3. Din căsătoria unui homozigot anormal cu un homozigot normal se vor naște (fig. 8) :

$$nn \times NN \text{ —— } nN + nN + nN + nN$$

numai copii heterozigoți normali.

4. Din uniunea unui heterozigot cu un homozigot normal vor rezulta numai copii normali :

$$nN \times NN \text{ —— } nN + nN + NN + NN.$$

Jumătate sînt, însă, heterozigoți și jumătate homozigoți normali.

5. Căsătoria a doi homozigoți anormali, foarte rară de altminteri în populațiile umane, va genera numai copii anormali :

$$nn \times nn \text{ —— } nn + nn + nn + nn.$$

În patologia umană, tipul cel mai frecvent, este, așa cum remarcam, tipul I. De obicei, părinții nu știu că sînt heterozigoți. Heterozigoția devine foarte probabilă după nașterea primului copil afectat și certă după investigațiile biochimice specifice. Uneori este certă chiar după nașterea unui copil anormal și chiar fără investigații suplimentare.

Sînt relativ frecvente și căsătoriile dintre un afectat, mai ales în cazul în care tulburarea apare tîrziu și nu are consecințe grave, și o persoană indemnă. Riscul de a avea copii afectați depinde de frecvența mutației și de gradul de înrudire dintre soți. Dacă mutația este frecventă, sau dacă soții sînt rude, șansa ca celălalt să fie heterozigot este relativ mare.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul recesivității se face pe baza următoarelor criterii :

— părinții sînt, în general, indemni, dacă nu aparțin tipului 2, 3 și 5. Dacă gena este rară, părinții sînt aproape întotdeauna heterozigoți ;

— dacă boala este rară, ea este deseori întîlnită printre copiii rezultați din uniuni consanguine. În asemenea uniuni șansa ca cei doi soți să aibă aceeași genă este mult mai mare decît în populația generală. Dacă mutația este frecventă, frecvența consanguinității este la fel de mare printre părinții copiilor afectați ca și în restul populației ;

— boala apare într-o singură generație și dispare pentru a reapare mai tîrziu, cînd prin întîmplare mutația va fi din nou în stare homozigotă ;

— pe serii mari se observă proporția așteptată teoretic — 25% afectați în cazul tipului 1 ;

— dacă boala apare în două generații și dacă nu aparține tipurilor 2, 3 sau 5, nu este recesivă ;

— o boală recesivă este întîlnită, uneori, și la alte rude în afara fraților și surorilor, — unchi, mătuși, veri etc. ;

— cele două sexe sînt la fel de des afectate.

Numărul bolilor recesive este relativ mare. În catalogul bolilor mendeleene figurează 793 boli dominante și 629 recesive. Aceasta nu înseamnă neapărat că numărul real al bolilor dominante este mai mare decît al celor recesive. După toate probabilitățile această diferență se datorește faptului că bolile dominante sînt mai ușor diagnosticate. În urmă cu un deceniu disproporția era mult mai mare. Datorită biochimiei, în ultimii ani s-au descoperit numeroase tulburări recesive și n-ar fi exclus ca în viitorul apropiat să se cunoască un număr egal de boli dominante și recesive. S-ar putea chiar ca numărul celor recesive să depășească numărul bolilor dominante (Mc Kusick, 1968). La șoarece, după datele lui Green, predomină tulburările recesive : 207 față de 99 dominante autozomale.

*

Lista care urmează cuprinde cele mai cunoscute și cele mai frecvente boli recesive autozomale.

Comparînd bolile recesive cu cele dominante se constată că în general primele sînt mai grave.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8

Boli recesive autozomale (după Twiesselmann, 1970)

Boala	Frecvența la 1 000 000	
	La naștere	În cursul vieții
Albinism	130	130
Alcaptonuria	5	3
Fenilketonuria	100	30
Porfiria	50	5
Galactozemia	50	2
Mucopolizaharidoze	20	4
Idioția amaurotică	50	5
Degenerescența hepato-lenticulară	10	3
Sindromul Lawrence-Moon-Biedl	40	6
Microcefalia vera	40	21
Ataxia	40	20
Epilepsia mioclonică	50	6
Diplegia spastică	50	18
Poikilodermia	10	3
Epidermoliza buloasă	20	6
Ichtioza congenitală	10	—
Anoftalmia	100	50
Distrofia corneeană	5	5
Distrofiile musculare	10	10
Microftalmia	100	100
Miopia gravă	150	150
Atrofia optică	50	50
Retinita pigmentară	60	60

Recesivitatea legată de sex

Cromozomii de sex X conțin gene care controlează procesul de feminizare și gene de tip autozomal.

Cromozomul Y conține genele care asigură masculinizarea organismului și un număr mic de gene de tip autozomal. Cele două feluri de cromozomi au dimensiuni diferite. Cromozomul X este mult mai mare decît Y. În mod necesar, o mare parte dintre genele situate pe X n-au alele homoloage pe Y. Un bărbat cu un singur X și un singur Y are astfel un mare număr de gene în doză unică. Ca atare orice mutație situată pe X se va manifesta fenotipic la bărbat. Bărbatul este hemizigot.

În orice populație se vor găsi, deci, femei homozigote normale XX, femei heterozigote XXm (Xm — cu o mutație) și homozigote anormale XmXm. În schimb, nu pot exista decît două tipuri de bărabți XY și XmY. Sînt posibile, deci, mai multe tipuri de uniuni:

Scanned with OKEN Scanner

1. Căsătoria unei femei heterozigote cu un bărbat normal:

$$XXm \times XY \text{ —— } XX + XY + Xm + XmY$$

va avea drept rezultat naşterea a 4 tipuri de descendenţi:

— fete normale 25%;
— băieţi normali 25%;
— fete heterozigote-normale clinic 25%;
— băieţi afectaţi 25%.

Este tipul cel mai obişnuit de căsătorie întîlnit în populaţiile umane.

2. Din căsătoria unei femei homozigote pentru o mutaţie cu un bărbat normal vor rezulta:

$$XmXm \times XY \text{ —— } XmX + XmY + XmY + XmY$$

— 50% fete purtătoare;
— 50% băieţi afectaţi.

Deci, ori de cîte ori o femeie cu o tulburare recesivă legată de sex se căsătoreşte, va avea numai băieţi cu aceeaşi boală şi numai fete purtătoare.

3. Din uniunea unei femei heterozigote cu un bărbat afectat:

$$XmX \times XmY \text{ —— } XmXm + XmY + XmX + XY,$$

vor rezulta:

— 25% fete afectate;
— 25% fete purtătoare;
— 25% băieţi afectaţi;
— 25% băieţi normali.

4. O modalitate foarte rară o constituie căsătoria a doi afectaţi. Dintr-o asemenea uniune vor rezulta.:

$$XmXm \times XmY \text{ —— } XmXm + XmY + XmXm + XmY$$

numai copii afectaţi.

5. Din uniunea unei femei normale cu un bărbat afectat:

$$XX \times XmY \text{ —— } XXm + XY + XXm + XY$$

se vor naşte:

— fete purtătoare;
— băieţi normali.

Caracteristicile eredităţii recesive legate de sex:

— o mutaţie legată de sex nu se transmite niciodată pe linie masculină. Un tată afectat are, deci, întotdeauna băieţi normali,

Scanned with OKEN Scanner

dacă mama este homozigotă normală. Mutaţia se va manifesta în a doua generaţie, printre băieţii fetelor lui. Toate fetele lui sînt purtătoare ;

— o femeie purtătoare are fete normale şi băieţi afectaţi sau/şi normali (fig. 9) ;

— femeile sînt relativ rar afectate. În asemenea cazuri toţi băieţii lor sînt anormali.

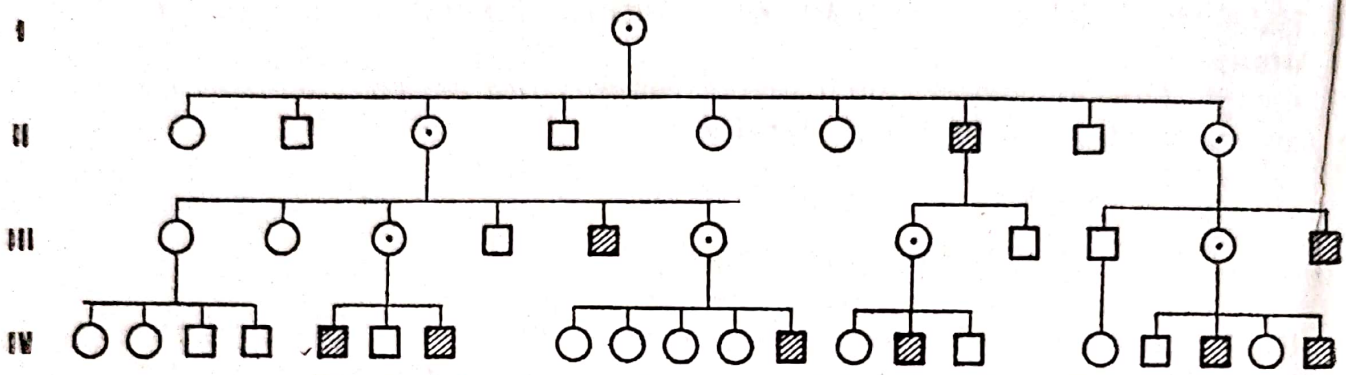


Fig. 9. Arborele genealogic al unei familii cu hemofilie.

Se cunosc destul de puţine boli recesive legate de sex. Pînă acum aproximativ 70 de caractere sînt controlate de gene situate pe X. Cele mai multe dintre aceste caractere sînt anormale.

Tabelul 9

Boli recesive legate de sex

Caractere	Frecvenţa la 1 000 000	
	La naştere	În cursul vieţii
Diabetul insipid	50	5
Hemofilia	100	66
Boala Christmas	10	4
Ichtioza vulgară	6	6
Distrofia musculară de tip Duchenne	176	24
Megalocorneea	20	20
Retinita pigmentară	20	20

Ereditatea holandrică

Pe cromozomul Y se găsesc puţine gene, Aceste gene se transmit întotdeauna de la tată la fiu şi evident niciodată de la tată la fiică.

Scanned with OKEN Scanner

Pînă acum se cunoaşte un singur caracter care se transmite exclusiv pe linie masculină. Este vorba de dezvoltarea excesivă a părului din urechi. Caracterul a fost observat numai în India.

Penetranţă şi expresivitate

La sfîrşitul deceniului al treilea şi la începutul celui de-al patrulea, Timofeef-Ressovsky, studiind la drosofilă efectele unei mutaţii recesive, a observat că unii purtători nu manifestau caracterul, iar alţii aveau caracterul incomplet.

Pentru aceste fenomene a introdus termenii de penetranţă şi expresivitate. Cele două noţiuni au fost extinse apoi şi la genele dominante.

Penetranţa exprimă proporţia indivizilor care manifestă un caracter dat. Expresivitatea reflectă gradul de realizare fenotipică al unei gene. Penetranţa este un fenomen cantitativ : expresivitatea este un fenomen calitativ. Penetranţa urmează deci legea : totul sau nimic, purtătorul manifestă sau nu caracterul. O genă poate avea penetranţă completă, atunci cînd toţi purtă-

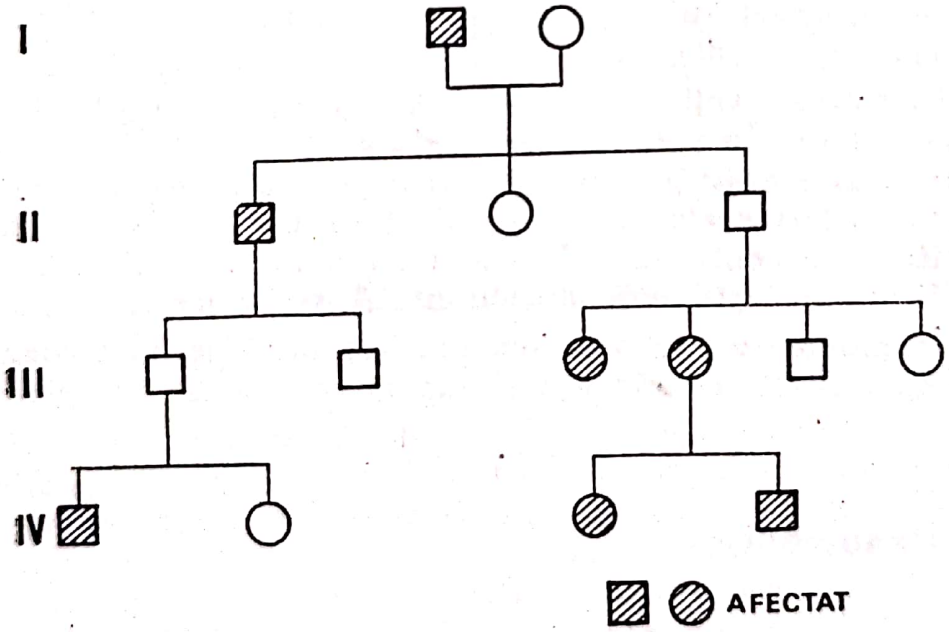


Fig. 10. Tulburare condiţionată de o mutaţie dominată cu penetranţă redusă.

torii mutaţiei manifestă caracterul sau penetranţă incompletă, cînd numai o parte mai mică, sau mai mare, au caracterul specific. Cînd spunem că o mutaţie are o penetranţă de 50%, înţelegem că numai jumătate dintre purtători sînt afectaţi. Toţi transmit însă mutaţia descendenţilor (fig. 10).

Scanned with OKEN Scanner

În clinică, expresivitatea exprimă intensitatea tulburărilor. Cînd o mutaţie are consecinţe diferite, uneori uşoare, alteori grave se spune că are expresivitate variabilă.

La prima impresie totul pare foarte clar. În realitate faptele sînt mult mai complicate.

Penetranţa este analizată, de obicei, la nivel fenotipic. Concluzia depinde, însă, de posibilităţile noastre de investigaţie. Iată un exemplu împrumutat de la Gordon (1971). Într-o familie s-au născut doi copii cu porfiria variegata. Părinţii erau sănătoşi. Bunicul, decedat, părea să fi avut aceeaşi boală. Aparent este vorba de o mutaţie dominantă cu penetranţă incompletă. Totuşi studiul biochimic al mamei a demonstrat că ea elimină mari cantităţi de porfirină. În realitate, deci, mama avea gena, dar ea nu se manifesta clinic.

Lărgind definiţia iniţială putem spune că o genă dominantă în stare heterozigotă sau recesivă în stare homozigotă este penetrantă cînd are efecte detectabile, indiferent dacă sînt detrimentale, sau nu.

Explicaţia celor două fenomene este destul de neclară. Se admite că penetranţa şi expresivitatea unei gene sînt controlate şi genetic şi mezologic.

O genă nu acţionează niciodată izolată. Ea operează într-un mediu genetic. În acest mediu există gene care inhibă sau întăresc acţiunea unei mutaţii. Prezenţa unor gene inhibitoare poate anula efectele negative ale unei mutaţii, după cum prezenţa unor gene întăritoare accentuează efectele unei mutaţii. Existenţa genelor modificatoare este bine documentată experimental.

În momentul în care vom reuşi să descoperim anomalia biochimică iniţială, penetranţa şi expresivitatea îşi vor pierde utilitatea.

Pleiotropism

Multe gene, mai exact multe mutaţii, au efecte multiple. Totalitatea manifestărilor fenotipice atribuite unei singure mutaţii genice se numesc efecte pleiotropice, iar genele cu asemenea efecte au primit numele de gene pleiotropice sau polifenice. Trebuie remarcat că această clasificare este valabilă numai la nivel fenotipic. Exemplul care urmează ilustrează foarte clar acest fenomen.

Galactozemia este o eroare înnăscută de metabolism, condiţionată de absenţa unei singure enzime : galactozo-1-fosfat-uridil-

Scanned with OKEN Scanner

transferaza. Tulburările clinice apar numai la homozigoţi. Pe primul plan stau înapoierea mentală, cataracta, ciroza hepatică. Cea mai bună dovadă că toate sînt urmarea unei singure deficienţe o aduce faptul că eliminarea galactozei din alimentaţie împiedică apariţia tulburărilor.

Uneori, o mutaţie antrenează efecte atît de deosebite, încît ne putem întreba dacă toate sînt expresia unei singure mutaţii, sau dacă nu cumva sînt rezultatul mai multor mutaţii situate una lîngă alta. În ultima ipoteză fiecare mutaţie ar fi responsabilă de o anumită tulburare clinică. După toate probabilităţile prima alternativă este corectă. Mc Kusick (1968) consideră că este aproape imposibilă apariţia simultană a mai multor mutaţii şi transmiterea lor în bloc. Este sigur că în cursul timpului, ele ar fi fost separate şi, ca atare, în locul sindromului ar fi apărut numai tulburări izolate. Întrebarea pare cu totul justificată în cazul sindromului Marfan de pildă. Acest sindrom se distinge prin talie înaltă, arahnodactilie, torace alungit, ectopie de cristalin, malformaţii cardiace, hipotonie musculară.

În timp ce unii purtători au sindromul caracteristic, alţii n-au decît o parte dintre malformaţii, îndeosebi anomaliile oculare. S-ar putea presupune, pornind de la diversitatea clinică, că sindromul este condiţionat de mai multe mutaţii. Cu toate acestea, el este condiţionat de o singură mutaţie autozomală cu transmitere dominantă, care generează o tulburare de structură a fibrelor elastice ale ţesutului conjunctiv.

Cîteva consideraţii asupra dominanţei şi recesivităţii

Dominanţa şi recesivitatea sînt noţiuni stabilite exclusiv la nivel fenotipic. Atît timp cît sînt folosite ca atare sînt utile. Dacă, însă, dominanţa şi recesivitatea sînt analizate la nivelul biochimic, distincţia este mult mai puţin clară. Un exemplu concludent îl constituie anemia cu celule falciforme. Ea apare numai la homozigoţii pentru HbS.

Pentru hematologul care studiază în condiţii speciale, frotiul sanguin al unui heterozigot, fenomenul de „sickling“ se transmite dominant. Dar din punct de vedere biochimic gena pentru HbA şi cea pentru HbS sînt codominante, deoarece ambele hemoglobine există în cantităţi aproape egale (Sutton, 1966). Asemenea fenomen este numai uneori dominant, incomplet, sau recesiv incomplet.

Scanned with OKEN Scanner

Ereditatea poligenică

Ereditatea mendeleeană se supune unei logici perfecte. Există însă, numeroase caractere normale şi multe malformaţii congenitale care nu mai respectă aceste legi, Ele au, totuşi, o anumită concentrare familială. Mai putem vorbi în asemenea circumstanţe de ereditate ?

Înainte de a răspunde, vom da un exemplu concludent. În cursul dezvoltării multe caractere trebuie să atingă un anumit grad de evoluţie, sau prag. Ele au, astfel, o distribuţie continuă. Dacă pragul nu este depăşit, rezultă o malformaţie congenitală. Şi astfel, variabila are o distribuţie discontinuă ; se deosebesc două clase : una normală şi una anormală. Asemenea trăsături au fost numite „quasi-continui" (Grunenberg 1952). Pentru a ilustra acest fenomen, Fraser (1970) dădea următorul exemplu. Cele două jumătăţi ale palatului osos migrează într-un anumit moment al dezvoltării deasupra planului limbii. Dacă acest fenomen n-a avut loc, cele două jumătăţi nu vor mai fuziona. Această etapă este considerată pragul de dezvoltare. Ea separă indivizii în două clase.

Este evident că apariţia acestor caractere este condiţionată genetic şi de factori de mediu. (Spre deosebire de ereditatea mendeleeană, ele sînt produsul cooperării mai multor gene cu efecte cumulative). Din jocul acestor factori rezultă un caracter normal sau patologic. Trăsăturile quasi-continui ocupă, astfel, un loc particular în genetică. Ele sînt ereditare, pentru că implică prezenţa mai multor gene, dar sînt şi mezologice, deoarece nu apar decît în condiţii particulare de mediu. De aceea, ele prezintă o serie de particularităţi.

1. Malformaţiile congenitale condiţionate poligenic reapar destul de rar : 2—5% în cazul în care ambii părinţi sînt indemni ;

2. Concordanţa la gemeni este relativ mare, în jurul a 50% ;

3. Frecvenţa malformaţiei variază de la o populaţie la alta ; nu este vorba de malformaţiile care se transmit în concordanţă cu legile mendeleene. Cel mai cunoscut exemplu este piciorul strîmb congenital. Această malformaţie a fost amplu studiată în Hawai. Cea mai mare frecvenţă este întîlnită la polinezieni, iar cea mai mică la chinezi. În populaţia de amestec, frecvenţa este intermediară ;

4. Există un raport între riscul reapariţiei şi gravitatea malformaţiei. Cu cît anomalia este mai importantă, cu atît este mai mare riscul reapariţiei. Carter (1965) a observat că riscul reapari-

Scanned with OKEN Scanner

ției este de 5,7% cînd un copil a avut și despicătură palatină și buză de iepure și de numai 2,5% cînd a avut numai buză de iepure ;

5. În familiile în care a apărut un copil anormal, riscul reapariției este mai mare decît în familiile în care nu au existat asemenea cazuri. După doi afectați, riscul crește din nou. Acest aspect diferențiază net ereditatea poligenică de cea monofactorială ;

6. Apariția tulburării este condiționată de factori de mediu. De cele mai multe ori, însă, este foarte greu să-l identificăm. Astfel, se pare că ar avea un rol oarecare rangul nașterii, variațiile sezoniere, sexul.

După Twiesselmann (1970), în grupa malformațiilor poligenice ar intra, printre altele :

— luxația congenitală de șold ;
— piciorul equin ;
— fanta palatină asociată, sau nu, cu buza de iepure ;
— diverse malformații ale sistemului nervos ;
— unele malformații cardiace ;
— malformațiile tractului digestiv ;
— malformațiile uro-genitale ;
— absența totală, sau parțială, a unuia, sau mai multor membre.

Scanned with OKEN Scanner

V

DETECTAREA PURTĂTORILOR

Cea mai eficientă metodă pentru profilaxia bolilor ereditare este detectarea purtătorilor. Un purtător este o persoană care are capacitatea de a transmite o boală ereditară, în timp ce el este normal sau manifestă — aproape întotdeauna — numai uşoare anomalii (Neel, 1947). Se disting mai multe tipuri de purtători:

1. Purtători ai unei mutaţii recesive autozomale în stare heterozigotă;

2. purtători ai unei mutaţii recesive legate de sex;

3. purtători ai unei mutaţii care se manifestă mai tîrziu în cursul vieţii;

4. purtători ai unei mutaţii dominante cu expresie variabilă;

5. purtători ai unei tulburări complexe, parţial genetice;

6. purtători ai unei anomalii cromozomiale echilibrate.

Cei mai importanţi sînt heterozigoţii pentru o mutaţie recesivă autozomală.

Un heterozigot are o genă normală şi una mutantă. Gena anormală, dacă este recesivă, nu se manifestă fenotipic şi purtătorul este aparent normal. Cu toate acestea, ea îşi „trădează" într-un fel oarecare prezenţa. Cu cît posibilităţile noastre de investigaţie devin mai complexe, cu atît devine mai clar că fiecare genă anormală poate fi descoperită.

În mod obişnuit fiecare individ este purtătorul cîtorva (3—8) mutaţii recesive în stare heterozigotă. Frecvenţa unei mutaţii date este, însă, mică şi, ca atare, numărul homozigoţilor este restrîns. Aproape întotdeauna heterozigoţii sînt descoperiţi întîmplător. Este vorba de părinţi care au un copil anormal, homozigot pentru o genă recesivă oarecare.

În ultimii ani a început şi detectarea heterozigoţilor în populaţiile cu risc mare, printre negrii din S.U.A., populaţie în care

Scanned with OKEN Scanner

incidența heterozigoților este extrem de mare și printre cîteva grupe de evrei ashkenazi, în care frecvența purtătorilor pentru boala Tay-Sachs este de 1/14 (la fiecare 900 de nou-născuți, unul este homozigot anormal).

Trebuie subliniat că detectarea heterozigoților urmărește mai multe scopuri. În primul rînd, depistarea familiilor cu risc mare. În momentul în care doi heterozigoți vor să se căsătorească își asumă anumite riscuri. Ei vor decide dacă vor avea sau nu copii. O soluție finală nu poate fi adoptată decît după ce au înțeles cît de mare este riscul recurenței, dacă boala poate fi detectată „in utero" și dacă beneficiază de un tratament eficient. Dacă părinții nu vor să mai aibă copii, frecvența homozigoților anormali va diminua (în comunitatea studiată). Apoi, prin detectarea heterozigoților, se stabilește frecvența mutațiilor. Și în acest fel se pot stabili noi asociații între gene, sau grupuri de gene și boală.

Descoperirea heterozigoților se face clinic sau biochimic. Odată stabilit că părinții sînt heterozigoți, devine cert că fiecare dintre copiii lor are o șansă din patru de a fi afectat.

Grupul cel mai important din punct de vedere genetic este cel al erorilor înnăscute de metabolism. Pînă acum se cunosc cel puțin 125 de asemenea tulburări și numărul lor este în continuă creștere.

Studiul heterozigoților se recomandă în cîteva împrejurări:

— cînd părinții au născut un copil anormal. Deși teoretic părinții sînt heterozigoți, pentru o mutație recesivă, nu este exclus ca aceeași tulburare clinică să fie condiționată și de o mutație situată pe cromozomul de sex X. În această eventualitate sînt afectați numai bărbații;

— cînd unul dintre membrii apropiați din familie este heterozigot cert. În mod obișnuit, însă, mutația este rară și, ca atare, șansa ca și celălalt soț să fie heterozigot este neglijabilă. Riscul crește considerabil dacă mutația este frecventă și dacă soții sînt veri primari;

— cînd mutația este extrem de frecventă. Asemenea cazuri sînt rare.

Heterozigoții pot fi detectați prin mai multe mijloace:

1. Clinic. În foarte puține tulburări (vezi tabelul 10), purtătorii prezintă mici anomalii clinice;

Scanned with OKEN Scanner

2. Biochimic :

a) În mod obișnuit se folosesc metodele enzimologice. Heterozigoții au deseori valori intermediare între cele ale homozigoților normali și cele ale homozigoților anormali. Dozarea se face frecvent pe elementele figurate ale sîngelui sau, dacă rezultatele nu sînt certe, în culturi de celule, limfocite, piele. Din ce în ce mai mult se folosesc și tehnici neenzimologice, — cinetica încorporării și degradării substanțelor marcate.

Deocamdată nu toate mutațiile pot fi recunoscute în stare heterozigotă. Uneori defectul enzimatic este localizat într-un organ greu accesibil — ficat, rinichi — și detectarea ridică dificultăți suplimentare. Un exemplu este glicogenoza prin deficiența glucozo-6-fosfatazei. Datele obținute trebuie, uneori, interpretate cu prudență ;

b) Alteori, heterozigoții au o proteină sau o peptidă alterată structural. Consecutiv unei singure mutații genice se modifică secvența aminoacizilor unei proteine specifice. Așa se întîmplă în cele mai multe hemoglobinopatii ;

c) În unele cazuri la heterozigoți se constată diminuarea producției unei proteine sau peptide cu structură normală. Un exemplu concludent este afibrinogenemia.

Guibaud (1971) reamintea cîteva dintre incertitudinile pe care le lasă posibilitățile actuale de investigare. Astfel, testul de încărcare intravenoasă cu fenilalanină permite separarea heterozigoților de homozigoții normali. Cu toate acestea, așa cum a reieșit din numeroasele cercetări făcute în serii de nou-născuți și de înapoiați mental există mai multe forme de hiperfenilalaninemie, diferite de fenilcetonuria clasică. Testul de încărcare nu permite, însă, diferențierea specifică a heterozigoților.

În distrofia musculară Duchenne, valorile creatin-fosfokinazei sînt crescute. Enzima nu este însă implicată direct în determinismul bolii. De aceea, un procent destul de mare de heterozigoți (10%) are valori enzimatice normale. Absența modificărilor activității enzimei nu exclude deci heterozigoția.

În tabelul care urmează am inclus o parte dintre cele mai cunoscute tulburări ereditare, decelabile și în stare heterozigotă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10

Tulburări autozomale

Tulburarea	Manifestări la heterozigoți
Sindromul Ehlers-Danlos	Manifestări atenuate ale aceluiași sindrom
Teleangiectaziile multiple	Teleangiectazii multiple, anevrisme arterio-venoase pulmonare
Albinism	Iris transparent, diminuarea acuității vizuale
Condrodistrofia toracică asfixiantă	Deformări toracice : torace excavat, depresiune anterioară în hemitoracele stîng etc.
Laurence-Moon-Biedl-Bardet	Obezitate, anomalii scheletice minore, modificări retiniene atipice
Miopie extremă	Miopie moderată
Sindromul Rothmand	Dermatoză atrofică cu telangiectazii
Metabolismul aminoacizilor :	
Boala „urinilor cu miros de sirop de arțar"	După încărcarea cu leucină și izoleucină cresc eliminările specifice
Citrulinemia-citrulinuria	Scăderea activității argininsuccinazei
Cistinuria-lizinuria	Eliminarea inconstantă de cistină, lizină, arginină și ornitină
Fenilcetonuria	Scăderea nivelului fenil-alaninei serice
Glicinoza	Creșterea raportului seric glicină/serină
Histidinemia	Scăderea histidazei
Homocistinuria	Scăderea cistation-sintetazei hepatice
Metabolismul proteinelor	
Acatalasemia	Diminuarea nivelului catalazei
Metabolismul glucidelor	
Galactozemia	Scăderea nivelului galactozo-1-fosfat-uridil-transferazei
Intoleranța ereditară la zaharoză și izomaltoză	Scăderea activității maltazei, izomaltazei și zaharazei
Xilulozuria	Creșterea 1-xilulozei sangvine după administrarea de glicurono-lactonă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10 (continuare)

Tulburarea	Manifestări la heterozigoți
Glicogenoze	
Boala lui Von Gierke	Creșterea nivelului de glucozo-6-fosfat și fructozo-6-fosfat în eritrocite
Mucolipidoze	
Gangliozidoza generalizată (tip I) (Craig-Norman)	Diminuarea activității β-galactozidazei în piele
Gangliozidoza tip II	Diminuarea activității β-galactozidazei leucocitare
Mucolipidoza I	Modificări caracteristice: vacuolizarea limfocitelor și celulelor medulare osoase
Mucolipidoza II	Incluzii fibroblastice
Sfingolipidoze	
Boala Niemann-Pick	Limfocite vacuolizate
Boala Tay-Sachs	Scăderea fructozo-1-fosfat-aldolazei; limfocite vacuolizate
Metabolismul pigmenților	
a) Metabolismul bilirubinei Boala Crigler-Najjar	Reducerea activității glicuronil-transferazei
b) Metabolismul porfirinei Hemocromatoza	Creșterea fierului seric
Metabolismul fierului	
Atransferinemia	Hipotransferinemie
Metabolismul cuprului	
Degenerescența hepatolenticulară (Boala Wilson)	Scăderea ceruloplasminei serice
Metabolismul iodului	
Cretinism familial cu gușă	Creșterea diiodotirozinei marcate nemodificate în urină
Metabolismul calciului	
Hipofosfatazia	Scăderea fosfatazei alcaline serice și prezența fosfoetanolaminei în urină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10 (continuare)

Tulburarea	Manifestări la heterozigoți
Tulburări ale hematopoezei	
Anemia cu celule falciforme	Este prezent fenomenul de sickling
Talasemia majoră	Talasemia minoră
Coagulopatii	
Parahemofilia	Diminuarea cu 20—40% a factorului V
Hipoconvertinemia	Diminuarea cu 30—50% a proconvertinei
Deficitul în factorul Stuart-Power	Diminuarea cu 20—70% a factorului X
Deficitul de colinesterază adevărată	Reducerea activității enzimei eritrocitare

Detectarea heterozigoților pentru mutații recesive legate de sex

Numărul mutațiilor situate pe cromozomul de sex X nu este foarte mare. Dintre cei doi X, conform ipotezei lui Lyon, unul este activ și unul este inactiv. Inactivarea are un caracter întîmplător. Ca atare, orice femeie are două populații celulare, una în care este activ unul dintre cei doi X și alta în care este activ celălalt X. Aceasta înseamnă că o mutație recesivă se poate manifesta chiar în stare heterozigotă.

Intensitatea efectelor este în funcție, teoretic cel puțin, de frecvența și de distribuția celulelor anormale. Uneori, purtătoarele reprezintă mici tulburări clinice, dar alteori se constată numai modificări biochimice :

— *Albinismul ocular*. La femeile heterozigote, fundul de ochi are un aspect particular. Regiunea maculară este normală. La periferie se găsesc mici grămezi de pigment, distribuite întîmplător. Zonele pigmentate sînt separate de zone hipopigmentate. La aceleași femei irisul este transparent. Numai excepțional de rar, femeile heterozigote manifestă toate fenomenele clinice de albinism ocular ;

Scanned with OKEN Scanner

— *Degenerarea progresivă corio-retiniană (coroideremia).* La femeile heterozigote se observă o pigmentaţie periferică neregulată, uneori mici zone retiniene nepigmentate şi atrofie peripapilară ;

— *Retinita pigmentară (forma legată de sex).* La heterozigote se observă un reflex tapetoretinian strălucitor în jurul maculei, sau pe toată suprafaţa retinei. Spre periferie, reflexul îşi pierde din intensitate ;

— *Keratosis follicularis spinulosa decalvans.* La femeile purtătoare apare o cheratoză foliculară uşoară ;

— *Oftalmoplegia externă cu miopie ;* la femei se constată absenţa reflexului rotulian şi a celui achilian.

În alte tulburări, femeile heterozigote au mici anomalii biochimice.

În hemofilia A există un deficit uşor în factorul VIII şi un timp de sîngerare uşor prelungit. În boala Christmas există un deficit în factorul IX.

În distrofia musculară de tip Duchenne, multe purtătoare au un nivel crescut de creatin-fosfokinază serică.

În deficienţa glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei apare o scădere a G-6-PD eritrocitare şi leucocitare, precum şi o diminuare a stabilităţii glutationului.

În boala Lesh-Nyhan, purtătoarele elimină cantităţi crescute de acid uric.

Diabetul insipid pitresinosensibil este condiţionat de două mutaţii, una dominantă şi alta recesivă legată de sex. În ultima formă heterozigotele au o putere de concentrare slabă a urinei la testul Volhard.

Detecţia purtătorilor de mutaţii dominante cu manifestări tardive

Bolile condiţionate de mutaţii genice se pot manifesta oricînd în cursul vieţii, unele imediat după naştere, altele tîrziu în pragul senescenţei, aşa cum este corea Huntington. Descoperirea potenţialilor bolnavi are o deosebită importanţă practică.

Deocamdată această speranţă depăşeşte posibilităţile medicinei. Ea va deveni o realitate numai atunci cînd se va cunoaşte defectul biochimic primar. Atunci vom putea preveni bolnavii asupra riscurilor pe care le au viitorii lor copii.

Scanned with OKEN Scanner

Detectarea purtătorilor de mutații dominante cu expresie variabilă

Există un număr relativ mic de boli ereditare, condiționate de mutații dominante autozomale, în care unii dintre purtători prezintă doar mici tulburări. Cel mai cunoscut exemplu este sindromul Marfan. Purtătorii au în formă frustă doar cîteva dintre malformațiile caracteristice.

Tulburările poligenice

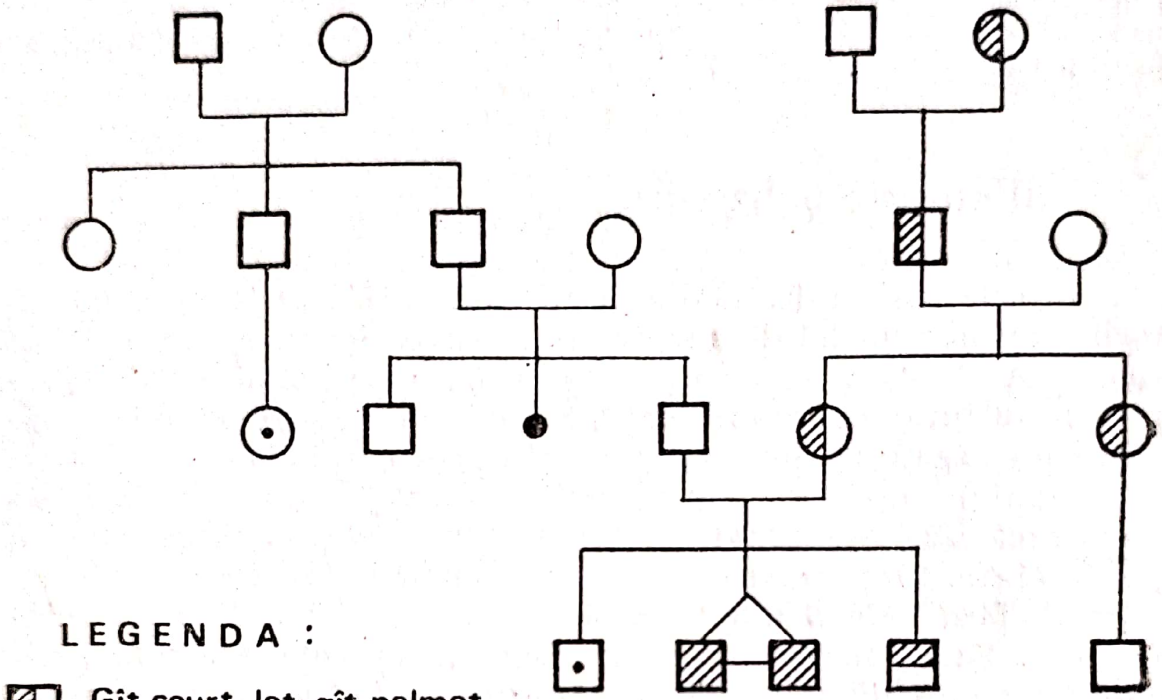
În cele mai multe malformații congenitale poligenice, purtătorii n-au nici un fel de anomalii sugestive. Se cunosc însă cîteva sindroame în care unul dintre părinți (și uneori și alte rude apropiate) prezintă mici malformații. Sindromul Noonan ar putea constitui un exemplu. Sindromul se distinge prin anomalii similare sindromului Turner: hipoplazie staturală, ptoză palpebrală orientarea antimongoloidă a fantei palpebrale, gît scurt, urechi jos inserate, malformații cardiace (Noonan 1963). Cariotipul este normal, fapt care îl diferențiază de sindromul Turner cu fenotip feminin. După Inhorn și Opitz (1968) în aproape toate familiile copiilor anormali, unul dintre părinți are 3—4 anomalii minore: este vorba de oricare dintre cele 75 de malformații întîlnite la copiii afectați. Același fenomen a fost observat și de noi într-o familie în care erau doi gemeni monozigoți afectați (Milcu și colab., 1975) (fig. 11).

Investigarea atentă a părinților cu copii cu malformații poligenice ar putea să arunce o nouă lumină asupra originii anomaliei și implicit să ducă la stabilirea altui risc. Iată o dovadă. Bizzaro și colab., (1970) au studiat o familie în care existau 16 persoane cu defect de sept atrial. Concentrația este neobișnuit de mare. De obicei malformația are caracter sporadic. În familia raportată defectul părea să se transmită dominant autozomal. Aceasta înseamnă că malformația este condiționată de tulburări genetice independente. Diferențierea lor are o valoare practică cu totul deosebită. Studiul electrocardiografic al afectaților ca și al celorlalte cazuri familiale a scos în evidență un fapt important: bolnavii cu defect de sept atrial și ritm sinusal au modificări electrocardiografice care nu se întîlnesc în cazurile sporadice. Dacă observația va fi confirmată, atunci electrocardiograma va permite separarea celor două entități.

Scanned with OKEN Scanner

Detectarea purtătorilor de anomalii cromozomiale echilibrate

Cercetările sistematice printre noi-născuţi au demonstrat că frecvenţa rearanjamentelor cromozomiale este mică: 0,5—1%.



LEGENDA:

Gît scurt, lat, gît palmat, inserție piloasă cefalică foarte joasă.

Handicapat mintal.

Torace ușor excavat.

Născut mort.

Fig. 11. Pedegree-ul unei familii cu sindrom Noonan.

Cele mai importante sînt translocaţiile echilibrate. Purtătorii unor asemenea anomalii pot naşte copiii cu modificări cromozomiale neechilibrate. Riscul teoretic este foarte mare.

Detectarea lor sistematică este, cel puţin în etapa actuală, imposibilă. Ei sînt descoperiţi, aproape întotdeauna abia după naşterea unui copil anormal, îndeosebi a unui copil cu sindrom Down (vezi: Citogenetica medicală).

Scanned with OKEN Scanner

VI

CONSANGUINIZAREA

Primele studii asupra efectelor negative ale consanguinizării au fost făcute în secolul trecut. Dar acele cercetări aveau un scop preconceput, acela de a demonstra consecințele nefavorabile ale uniunilor între rude. După 1900, cercetările au fost reluate cu un punct de vedere științific. Puțin mai tîrziu s-a demonstrat că frecvența genelor rămîne constantă într-o populație infinită, care se încrucișează la întîmplare, dacă nu intervin mutația și selecția naturală — legea lui Hardy-Weinberg. Legea nu se aplică însă în numeroase cazuri. Există populații, cele mai multe, în care alegerea partenerului nu se face complet întîmplător, iar mutația și selecția apar în toate grupele umane.

Ca o consecință firească au început să fie studiate circumstanțele în care legea lui Hardey-Weinberg nu se mai aplică, populațiile mici și închise și căsătoriile consanguine. Studiul acestui fenomen are consecințe teoretice și practice cu totul deosebite. Teoretic, ele aduc informații utile pentru descifrarea mecanismului atît de complicat al evoluției. Practic, a permis înțelegerea mai clară a relației dintre ereditate și patologie și în continuare directă, a dus la descoperirea unui număr important de boli ereditare.

Sub raport strict genetic, căsătoria între rude va avea drept rezultat o creștere a homozigoției. Creșterea este direct proporțională cu gradul de rudenie, așa cum se vede din tabelul care urmează.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11

Proporţia de gene comune a persoanelor înrudite

Rudenia cu probandul	Proporţia de gene comune cu probandul
Părinte, copil, frate	1/2
Bunic, nepot, unchi, mătuşă, nepot, nepoată, frate vitreg	1/4
Văr primar, străbunic, strănepot	1/8
Copilul unui văr primar	1/16
Văr de gradul II	1/32

Orice locus poate deveni homozigot, dar posibilitatea de a-l descoperi este cu atît mai mare cu cît alela este mai rară. Aşa se explică de ce numeroase boli ereditare, condiţionate de mutaţii recesive rare, se întîlnesc mult mai frecvent printre copiii rezultaţi din uniuni consanguine decît printre cei rezultaţi din părinţi neînrudiţi.

Frecvenţa căsătoriilor consanguine

Incidenţa uniunilor consanguine în lumea contemporană este condiţionată de factori diverşi : geografici, religioşi, economici. În cele mai multe populaţii europene, frecvenţa căsătoriilor între veri primari oscilează între 1—2‰. În Statele Unite ale Americii este ceva mai mică de 1‰. În Japonia ea variază între 5—7%. În unele populaţii musulmane din India atinge valori substanţial mai mari : 40%. Dacă însă, se iau în consideraţie şi căsătoriile între rude mai îndepărtate, atunci procentele cresc substanţial. În general însă, în Europa, cel puţin, incidenţa uniunilor consanguine a scăzut şi tinde să scadă paralel cu dispariţia izolatelor.

Consecinţele consanguinizării

Aşa cum spuneam mai înainte, cea mai importantă consecinţă a consanguinizării este accentuarea homozigoţiei. Atîta vreme cît soţii au alele normale, căsătoria nu implică — medical vorbind — nici un risc. Dar cum fiecare individ are un număr de mutaţii recesive în stare heterozigotă (3—8), şansa ca ele să devină homo-

Scanned with OKEN Scanner

zigote este mult mai mare decît în populaţiile panmictice. În acest fel, frecvenţa bolilor recesive rare creşte printre copiii rezultaţi din părinţi înrudiţi (tabelul 12).

Aşa cum se observă, incidenţa acestor boli creşte considerabil printre urmaşii uniunilor constituite din veri primari. Dacă se includ şi căsătoriile între rude ceva mai îndepărtate, frecvenţa devine şi mai mare.

De asemenea, un procent variabil — deseori important — de copii cu tulburări genetice relativ comune provin din uniuni con-

Tabelul 12

Frecvenţa bolilor recesive autozomale rare printre descendenţii căsătoriilor neconsanguine şi consanguine în Japonia (după Tanaka, 1972)

Tulburarea	Frecvenţa afectaţilor printre copii		Proporţia de veri primari printre părinţii bolnavilor	Autori
	Căsătoriilor neconsanguine	Căsătoriilor consanguine		
Fenilketonuria	1 : 15 000	1 : 1 700	0,35	Tanaka, 1968
Xeroderma pigmentosum	1 : 23 000	1 : 2 200	0,40	Neel şi colab., 1949
Boala Oguchi	1 : 32 000	1 : 2 600	0,44	Tanaka, 1960
Albinismul complet	1 : 40 000	1 : 3 000	0,46	Tanaka şi colab., 1967
Acromatopsia	1 : 73 000	1 : 4 100	0,53	Tanaka, 1973
Microcefalia	1 : 77 000	1 : 4 200	0,54	Komai şi colab., 1955
Boala Wilson	1 : 87 000	1 : 4 500	0,55	Fukuda, 1965
Idioţia amaurotică infantilă	1 : 310 000	1 : 8 600	0,70	Neel şi colab., 1949
Acatalasemia	1 : 360 000	1 : 9 600	0,71	Takahara şi colab., 1960
Ichtioza congenitală	1 : 1 000 000	1 : 16 000	0,80	Neel şi colab., 1949

sanguine. Datele care urmează sînt foarte mari deoarece provin din cercetări efectuate în Japonia, unde în mod obişnuit aproximativ 10% dintre căsătorii sînt consanguine, dintre ele 6—7% au loc între veri primari.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 13

Frecvența uniunilor consanguine printre părinții copiilor cu tulburări genetice relativ frecvente (după Komai, 1955)

Anomalia	Părinții copiilor	
	Veri primari %	Total uniuni consanguine %
Surditate congenitală	33,11	42,61
Cataractă congenitală	20,45	28,35
Opacitate corneeană	17,44	24,54
Glaucom	20,26	27,53
Microftalmie	10,47	14,33
Atrofie optică	19,90	29,24
Retinită pigmentară	37,18	46,76
Ambliopia	30,07	37,76
Anomalii congenitale severe de refracție	13,90	16,87

Malformații congenitale

Anomaliile congenitale sînt condiționate fie de o mutație genică, fie de o aberație cromozomială, fie poligenic, iar uneori mezologic. De aceea, în interpretarea datelor ar trebui să se țină seama de origina posibilă a fiecărei malformații. În nici unul dintre studiile făcute pînă acum nu s-a realizat această diferențiere. Concluziile au astfel numai o valoare orientativă.

Cea mai importantă lucrare consacrată acestui subiect a fost făcută la jumătatea secolului trecut de Asociația Medicală Americană. Informațiile au fost reinterpretate în 1951 de Sutter și Tabah.

Tabelul 14

Incidența copiilor anormali printre copiii rezultați din uniuni consanguine UAS, 1856

	Martori	Veri proveniți din veri	Veri primari	Rude mai apropiate
Proporția de copii anormali %	2	18	36	54

Și în Franța proporția de copii „anormali" — noțiunea nu este bine definită — este mult mai mare decît cea din seria martor. Astfel, crește de la 1,6% în grupele de control la 16,3% prin-

tre copiii rezultaţi din veri primari şi la 10,4% printre copiii ieşiţi din totalul uniunilor consanguine din localitatea Loir et Cher (Sutter-Tabah, 1952).

Există indicaţii că descendenţii uniunilor consanguine au în mod deosebit malformaţii de tub neural. Astfel, 50% dintre copii au asemenea anomalii, născuţi la Alexandria (Egipt) proveneau din căsătorii între veri primari (Stevenson şi colab., 1966). Această observaţie sugerează ipoteza că malformaţiile de tub neural ar putea fi condiţionate de o mutaţie recesivă. Lipsesc însă alte dovezi (vezi Malformaţiile de tub neural).

Mortalitatea perinatală

Aşa cum remarca şi Jacquard (1970), copiii proveniţi din cupluri consanguine au mai puţine gene heterozigote şi, implicit, mai puţine şanse de a se adapta circumstanţelor mezologice. Accentuarea homozigoţiei va antrena deseori şi o scădere a longevităţii, precum şi o creştere a frecvenţei mortalităţii pre şi postnatale. Afirmaţia este sprijinită de cele cîteva cercetări făcute în Franţa şi Japonia.

Tabelul 15

Frecvenţa mortalităţii perinatale în uniunile consanguine

	Loir et Cher				Morbihan			
		Familii consanguine				Familii consanguine		
	Familii martor	Veri primari	Veri proveniţi din veri	Total	Familii martor	Veri primari	Veri proveniţi din veri	Total
Frecvenţa mortalităţii perinatale °/₀₀	29	55	40	50	37	101	65	82

În Japonia, cercetările lui Schull şi Neel (1965) au ajuns la concluzia că efectele consanguinizării sînt evidente, dar că valorile sînt condiţionate şi de alţi factori.

În India efectele consanguinităţii pre şi post-natale sînt şi mai evidente. După datele lui Kumar şi colab., (1967) frecvenţa

Scanned with OKEN Scanner

mortalității fetale și infantile este de 33,58% printre descendenții uniunilor formate din veri primari, de 20,58% printre urmașii cuplurilor formate din veri de gradul II și de 11,69% printre descendenții cuplurilor neînrudite. Pornind de la aceste date s-a calculat numărul de echivalenți letali. Un echivalent letal a fost definit ca un grup de gene mutante în asemenea număr încît ar determina în medie un deces — de exemplu : o genă letală, sau două gene letale, cu 50% probabilitate de a determina un deces (Morton, Crow, Muller, 1956).

Tot în Franța, ulterior și în Italia, s-a observat că urmașii căsătoriilor consanguine au o sensibilitate deosebită față de infecții.

Conterio (1967) a remarcat că descendenții cuplurilor consanguine au mai frecvent leucemie, limfosarcom, diferite tulburări endocrine și, îndeosebi, diferite boli ale sistemului nervos central.

Acestea sînt informațiile de care dispunem și cu ele operăm cînd ni se cere un sfat genetic.

La noi în țară asemenea împrejurări sînt extrem de rare. În ipoteza în care apar, răspunsul va fi dat numai după o amănunțită anchetă familială. De la început vom atrage atenția viitorilor soți asupra riscurilor generale. Dacă acceptă acest risc și în ascendența lor nu mai există nici o boală ereditară, îi putem sfătui să se căsătorească. În orice caz, la nivel individual — repetăm : dacă familiile sînt indemne genetic — riscul de a avea copii anormali este mic (Gordon, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

VII

DIAGNOSTICUL GENETIC PRENATAL

Cea mai eficientă metodă de profilaxie a tulburărilor ereditare este diagnosticul prenatal urmat de adaptarea unei atitudini terapeutice adecvate. Metoda nu este nici simplă și nici lipsită de riscuri. Se pornește de la premisa că celulele din lichidul amniotic sînt de origine fetală și, ca atare, că reflectă structura genetică a fetusului. O tulburare genetică, cromozomială sau genică, poate fi detectată în celule sau culturi de celule din lichidul amniotic.

Lichidul amniotic se obține prin aminocentoză transabdominală, după localizarea prealabilă a placentei, cu ajutorul hematiilor marcate — deși există riscul unei iradieri inutile — sau prin ultrasunete după cea de-a 14-a săptămînă de gestație. Amniocenteza se face, de obicei, după săptămîna a 16-a de gestație, deși uneori ea se poate face și mai devreme. În săptămîna a 16-a cantitatea de lichid este relativ mare : 250 ml, iar fetusul are aproape 100 mm (fig. 12).

Riscurile amniocentezei nu sînt mari. S-au citat, însă, cîteva accidente : înțeparea fetusului, care poate să ducă la malformații, avort spontan consecutiv infectării lichidului amniotic sau ruperii membranelor, hemoragii materne, peritonite. În general, accidentele grave sînt foarte rare : 1‰. Dintre complicațiile imediate mai puțin severe, cel mai frecvent este avortul spontan. În seria lui Doran și colab., (1974), 5% dintre sarcini au fost eliminate curînd după amniocentoză, iar în cea a lui Golbus (1974) procentul este și mai mic : 3%. Ar fi însă hazardat să se afirme că toate sînt consecința amniocentozei. Tot Golbus menționa ca o consecință a punctiei prezența la nou-născut a unor mici cicatrici superficiale (4%).

Riscurile sînt cu atît mai mari cu cît amniocenteza este făcută mai devreme. Amniocenteza transvaginală adaugă pericolul unei infecții și, de aceea, nu este recomandată.

Scanned with OKEN Scanner

Se poate utiliza şi o cultură de celule din corion. Metoda este, însă, dificilă şi duce uneori la avort.

Analizînd avantajele şi riscurile pe care le implică amniocenteza se poate conchide că ea este recomandabilă ori de cîte ori există o indicaţie majoră.

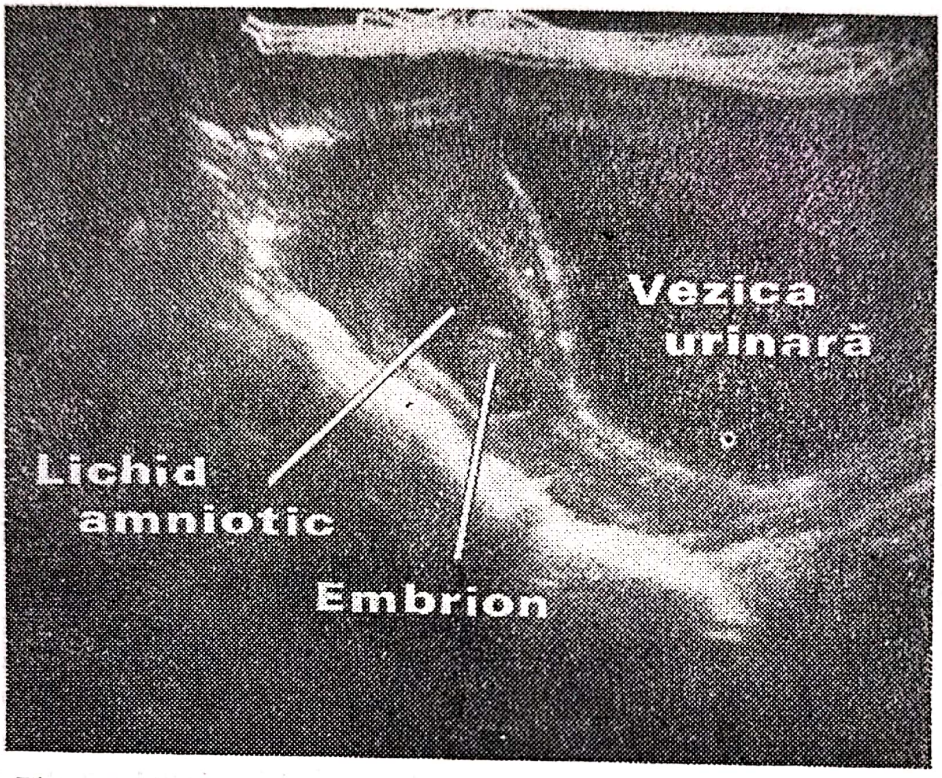


Fig. 12. Secţiune longitudinală în sarcina timpurie (din Diary of development from Nuclear Entreprises Limited, 1967).

Asemenea indicaţii sînt destul de numeroase :

— părinţii sînt heterozigoţi pentru o mutaţie cu efecte negative în stare homozigotă, iar defectul biochimic poate fi detectat în lichidul amniotic ;

— diagnosticul de sex în bolile transmise de o mutaţie situată pe cromozomul X, dacă nu se poate studia defectul biochimic ;

— părinţii, de obicei unul, este purtătorul unei translocaţii echilibrate sau al unei aneuploidii ;

— mama este în vîrstă de peste 40 de ani ; în cazuri deosebite se recomandă amniocenteza chiar şi la mame de 35—39 ani ;

— embrionul a fost iradiat. Evident, în asemenea circumstanţe se pot găsi anomalii cromozomiale variate, dar ele nu reflectă prezenţa, sau absenţa, unor tulburări morfogenetice.

Scanned with OKEN Scanner

Societatea canadiană de genetică recomandă amniocenteza și în ipoteza în care mama a născut un copil cu trizomie autozomală.

Erorile înnăscute de metabolism

Este suficient să ne reamintim că 1% dintre toți nou-născuții sînt purtătorii unei mutații cu efecte detrimentale pentru a înțelege cît de importantă este detectarea prenatală a bolilor ereditare.

Firește, cercetarea este posibilă numai în cazul în care defectul metabolic este cunoscut. Pînă acum, datorită unui efort remarcabil, s-au descoperit cîteva zeci anomalii metabolice, expresia unei singure mutații genice. Marea majoritate sînt mutații recesive autozomale și recesive legate de sex. Mutațiile dominante antrenează tulburări biochimice mai puțin cunoscute. În viitorul apropiat, fără nici o îndoială, vor fi înțelese și ele. Oricum, lista erorilor metabolice detectabile în primele luni de viață intrauterină crește permanent.

Cele mai multe erori de metabolism sînt rare. Cîteva ating frecvențe mari și atunci, de obicei, în izolate. Ca atare, detectarea largă a heterozigoților este extrem de grea. Pînă acum s-au efectuat doar două asemenea cercetări. S-au studiat purtătorii pentru boala Tay-Sachs în două grupuri de evrei din S.U.A. Cu această ocazie au fost descoperite mai multe cupluri heterozigote. Fiecare dintre sarcinile rezultate au fost urmărite genetice. S-au determinat valorile hexosaminidazei A. Sarcinile au fost întrerupte în cazurile în care enzima a fost deficientă (Kaback, 1973) (Schneck și colab., 1974).

În mod obișnuit heterozigoții sînt descoperiți numai după ce au un copil anormal. Din acel moment fiecare sarcină ar trebui monitorizată.

Cele mai importante dintre erorile metabolice condiționate de mutații recesive autozomale care pot fi diagnosticate în lichidul amniotic sînt prezentate în tabelul care urmează:

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 16

Anomalii în metabolismul amino-acizilor

Tulburarea	Semne clinice majore	Enzima deficientă
Aciduria metil-malonică	Tulburări respiratorii, letargie, acidoză, moarte timpurie	Metil-malonil CoA-izomeraza
Boala urinilor cu miros de sirop de arţar	Vărsături, convulsii, hipertonicitate, înapoiere mentală, miros caracteristic al urinii	Decarboxilaza acizilor cetonici cu lanţ ramificat
Cistinoza	Tulburări digestive, insuficienţă glomerulară progresivă, hepatosplenomegalie	Nivel crescut al cistinei libere
Hiperamoniemia	Înapoiere mentală, vărsături, letargie	Ornitin-carbonil-transferaza
Anomalii ereditare ale metabolismului hidrocarbonatelor		
Deficienţa galactokinazei	Cataractă	Galactokinaza
Galactozemia	Tulburări respiratorii, ciroză, cataractă, înapoiere mentală	Galactoză 1-fosfat-uridil-transferază
Tulburări de depozitare a glicogenului		
Glicocenoza tip II (boala lui Pompe)	Tulburări respiratorii, hepatomegalie, cardiomegalie, hipotonie	α 1-4-glucozidaza
Mucopolizaharidoze		
*Sindromul Hurler	Nanism, întîrziere mentală, facies caracteristic, opacifierea corneei, hepatosplenomegalie, cifoză, eliminare excesivă de dermatan sulfat şi heparansulfat	α-1-1 duronidaza
*Sindromul Scheie	Tulburări clinice tardive, inteligenţă variabilă. Medie de viaţă normală	α-L-1-duronidaza
Sindromul Sanfilippo Tip A Tip B	Copiii se dezvoltă normal în primii ani. Leziuni importante ale sistemului nervos central. Cele două subtipuri nu se diferenţiază clinic	Heparansulfat sulfataza. N-acetil-α-D-glucozoaminidaza
Anomalii ereditare ale metabolismului steroizilor		
Sindromul adreno-genital	Pseudohermafroditism feminin, fenomene de insuficienţă suprarenală	Deficienţa hidroxilazei C 11 şi C 21

* Cele două sindroame sînt confecţionate de alele.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 16 (continuare)

Tulburarea	Semne clinice majore	Enzima deficientă
	Sfingolipidoze	
Boala lui Fabry (angiokeratoza difuză)	Erupţie maculopapuloasă, tulburări neurologice, opacitate corneeană, edeme, tulburări renale	α-galactozidază
Boala lui Gaucher	Întîrziere psihomotorie, hepatosplenomegalie	β-glucozidaza
Boala lui Krabbe	Înapoiere psihomotorie gravă, spasticitate generalizată, febră neurogenă	β-galactozidaza
Boala lui Niemann Pick	Se cunosc 4 tipuri: hepatosplenomegalie, înapoiere mentală, modificări retiniene caracteristice	Sfingomielinaza
Boala lui Refsum	Surditate progresivă, retinită pigmentară, polinevrită, ataxie, înapoiere mentală	Hidroxilaza acidului fitanic
Boala lui Tay-Sachs	Începe în primele luni după naştere. Întîrziere psihomotorie, paralizie, demenţă, cecitate	Hexozaminidaza A
Leucodistrofia metacromatică	Întîrziere mentală, tulburări psihice, ataxie, tulburări oculare	Aril sulfataza A
	Mucolipidoze	
Ceramid-lactozidoza	Înapoiere psihomotorie, anemie neacrocitară, leucopenie, trombocitopenie	β-galactozidaza
Fucozidoza	Degenerescenţă cerebrală progresivă, spasticitate musculară, transpiraţie abundentă	α-fucozidaza
	Anomalii ereditare dermatologice	
Xeroderma pigmentosum	Hipersensibilitate la lumina ultravioletă, tumori cutanate, în anumite forme, înapoiere mentală şi tulburări neurologice	Diminuarea încorporării de timidină marcată după expunere la ultraviolete
	Alte anomalii ereditare	
Deficienţa fosfatazei acide lizozomiale	Tulburări respiratorii, tulburări neuromusculare progresive, convulsii, hepatomegalie	Fosfataza acidă, lizozomială

Scanned with OKEN Scanner

Hemoglobinopatii

În regiunile în care incidența heterozigoților pentru HbS sau talasemie este extrem de mare, descoperirea prenatală a homozigoților anormali este o necesitate evidentă. În S.U.A., printre negri, la fiecare 400 de nou-născuți, unul este afectat. În total, numai în Statele Unite trăiesc 60 000 de bolnavi. Teoretic, vorbind, detectarea heterozigoților pentru HbS nu ridică probleme deosebite. Practic însă diagnosticul reclamă o cantitate mică de sînge fetal, care încă nu poate fi obținut fără riscuri pentru mamă și pentru făt. Dacă sîngele a fost recoltat — se poate recolta din placentă — se pune în evidență prezența hemoglobinei S (Kan și colab., 1972), sau eventual a altor hemoglobinopatii.

Tulburări condiționate de mutații legate de sex

În cazul în care mama este purtătoarea unei mutații situate pe un cromozom de sex X, ea va avea băieți normali, băieți afectați, fete purtătoare și fete homozigote normale.

Evident, trebuie detectați băieții hemizigoți și, dacă este posibil, pentru o profilaxie de perspectivă și fetele purtătoare.

În etapa actuală există două posibilități:

1. Tulburarea poate fi descoperită biochimic. În acest grup intră numai două boli:

Tabelul 17

Tulburarea	Semne clinice majore	Enzima deficientă
Anomalii ereditare ale metabolismului nucleoproteinelor		
Sindromul Lesh-Nyhan	Întîrziere mentală, spasticitate coreoatetoză, automutilare	Hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza
Mucopolizaharidoze		
Sindromul Hunter	Simptomatologia mai puțin gravă decît în sindromul Hurler: înapoierea mentală moderată, medie de viață mai mare, eliminare excesivă de heparan-sulfat și dermatan-sulfat	α-1 durnsulfat sulfatază

Scanned with OKEN Scanner

2) Tulburarea nu poate fi încă detectată biochimic — diabetul insipid legat de sex sau un anumit tip de hidrocefalie. În asemenea circumstanţe se determină numai sexul embrionului-cromatină sexuală, corpuscul F, cariotip. Primele două metode sînt uşoare, dar nu dau întotdeauna rezultatele aşteptate, deoarece preparatele nu sînt de calitate satisfăcătoare, sau sînt contaminate cu celule materne, care schimbă rezultatul. În cazuri echivoce se va studia corpusculul F în sîngele matern. Numai dacă este cert prezent se va conchide că embrionul este masculin. Cel mai sigur diagnostic îl aduce studiul citogenetic.

Odată diagnosticul de sex stabilit, toţi embrionii XY vor fi eliminaţi, deşi jumătate dintre ei sînt normali. Este un sacrificiu acceptabil, pentru a preveni naşterea unui copil anormal.

Bineînţeles, jumătate dintre fete vor fi la rîndul lor purtătoare. Detectarea lor nu este posibilă decît în puţine cazuri. De pildă, în sindromul Lesch-Nyhan s-au separat două populaţii celulare cu activitate enzimatică deosebită (Fujimoto şi colab, 1968). În mod normal, în asemenea circumstanţe, sarcina nu va fi întreruptă.

S-a avansat însă o altă soluţie interesantă, dar delicată. În cazul în care tatăl are o afecţiune condiţionată de o mutaţie situată pe cromozomul X, aşa cum este hemofilia de pildă, toţi băieţii lui vor fi sănătoşi şi toate fetele purtătoare. Ele sînt apoi sursă de difuziune a mutaţiei. Dacă toţi embrionii feminini vor fi eliminaţi (toţi sînt purtători), atunci frecvenţa mutaţiei va scădea. Avînd în vedere că cele mai grave dintre bolile legate de sex sînt rare, aplicarea acestei sugestii ar avea consecinţe importante şi imediate (Emery, 1970). O asemenea hotărîre nu poate fi luată fără aprobarea mamei.

Aşa cum menţionam, amniocenteza se recomandă îndeosebi în cazurile în care există riscul naşterii unui copil citogenetic anormal.

1) Cea mai importantă indicaţie este vîrsta mamei. Se ştie de mult că există o relaţie între vîrsta mamei şi riscul de a naşte un copil cu o anomalie cromozomială. Riscul de a avea un copil cu sindrom Down, aşa cum am mai menţionat, este de 1 : 46 la vîrsta de 45 de ani, sau mai mult şi de numai 1 : 2300 la vîrsta de 20 de ani.

Mamele în vîrstă au mai multe riscuri de a naşte şi copii cu alte anomalii cromozomiale, dar acest risc este mai mic. Luînd în considerare riscul total, orice femeie care naşte după 40 de ani are un risc din 40 de a avea un copil cu o aberaţie cromozomială oarecare. Riscul este atît de important încît se

Scanned with OKEN Scanner

recomandă ca orice femeie care rămîne însărcinată, după 40 de ani, să termine sarcina numai după analiza citogenetică a lichidului amniotic (Milunsky și colab., 1970).

2) Al doilea factor important care impune cercetarea prenatală a complementului cromozomial este prezența unei translocații la unul dintre părinți. În majoritatea cazurilor este o translocație D/G sau G/G. Riscul depinde de părintele purtător și de natura translocației (vezi sindromul Down).

O atenție deosebită se acordă părinților care au născut un copil cu sindromul „cri du chat", deoarece aproximativ 10% dintre părinți au o translocație.

Introducerea tehnicilor moderne de bandare va duce cu siguranță la descoperirea unor translocații care nu pot fi identificate cu posibilitățile actuale. Și astfel numărul indicațiilor va crește.

3) Foarte rar, unul dintre părinți poate fi purtătorul unui mozaic, de obicei al unui mozaic constituit din celule normale și celule cu o trizomie 21. S-ar putea astfel, ca unii gameți să aibă un cromozom 21 suplimentar și viitorul copil să aibă un sindrom Down. Mozaicul este descoperit după nașterea unui copil anormal. Avînd în vedere riscul mare de a naște un copil cu sindrom Down, amniocenteza devine o necesitate.

4) Spre deosebire de datele clasice, după care riscul recurenței sindromului Down, în cuplurile tinere cu cariotip normal ar fi neglijabil, Nadler (1970) ajunge la concluzia că riscul este de 4%, suficient de mare pentru a recomanda amniocenteza în toate cazurile în care mama a născut deja un copil cu trizomie 21 liberă.

5) În puține cazuri în care există o tendință familială la non-disjuncție.

S-a mai sugerat că lichidul amniotic să fie studiat citogenetic în următoarele două cazuri (Garmier, 1972) :

— La femeile care au avut hemoragii în cursul primelor două luni de sarcină, deoarece aceste femei nasc mai frecvent copii cu anomalii cromozomiale decît femeile care n-au avut asemenea tulburări ;

— la femeile care au născut prematur un copil malformat, cu origine necunoscută, neinvestigat citogenetic.

Determinarea grupelor sanguine

Grupele sanguine ABO pot fi determinate în celulele din lichidul amniotic (Fuchs și colab., 1956). Deocamdată singura

Scanned with OKEN Scanner

valoare a acestei metode ar fi excluderea paternității. Riscurile amniocentezei fac însă impracticabil acest deziderat. Apoi, nu se pot determina celelalte sisteme sanguine.

Aproape pretutindeni în lume, aproximativ 85% dintre indivizi sînt Rh^+ și numai 15% Rh^-.

În cazul unei căsătorii între un bărbat Rh^+ heterozigot și o femeie Rh^-, jumătate dintre copii vor fi Rh^+ și jumătate Rh^-. Dacă tatăl este homozigot Rh^+, toți copii vor fi la fel.

În cursul vieții intrauterine celulele fetale pătrund în circulația maternă și mama produce anticorpi antiRh. În mod obișnuit ea produce anticorpi în cantități destul de mici, care nu sînt periculoase pentru primul copil. Paralel cu numărul copiilor crește și titrul anticorpilor și ajung la un asemenea nivel încît produc eritroblastoză.

O mamă care a născut un copil cu o asemenea tulburare se întreabă întotdeauna dacă nu cumva și copilul următor va avea eritroblastoză. Răspunsul îl aduce studiul lichidului amniotic.

De aproximativ 15 ani, amniocenteza se practică sistematic în toate cazurile în care se presupune existența unei izoimunizări antirhesus. Belvis (1956) a arătat că există un raport direct între cantitatea de bilirubină din lichidul amniotic și proporția hemolizei. După părerea lui Gabriel (1972) amniocenteza trebuie efectuată după săptămîna a 26-a de viață intrauterină. În acest moment se poate aprecia gradul de suferință fetală și se poate adopta o atitudine terapeutică adecvată. Rezultatele obținute sînt valabile doar pentru o perioadă limitată: 10—15 zile, după care amniocenteza trebuie repetată. În funcție de rezultate, se va practica o transfuzie intrafetală, care însă duce frecvent la moartea fătului și de aceea tinde să fie abandonată sau se va provoca o naștere prematură.

*

Există încă boli importante prin frecvență și gravitate, care nu pot fi detectate: hemofilia, fibroza chistică.

Cîteva boli ereditare pot fi descoperite, teoretic cel puțin, indirect. Dacă există un linkage între mutația pentru o boală oarecare și un marker, se studiază prezența sau absența markerului. Vom da două exemple: glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza și factorul VIII de coagulare sînt situați foarte aproape unul de altul pe cromozomul X. Într-o populație în care există numeroși indivizi deficienți pentru G-6-PD, sau pentru una dintre

Scanned with OKEN Scanner

numeroasele variante ale enzimei, detectarea lor va sugera și prezența hemofiliei.

De asemenea, sînt în linkage distrofia miotonică și locusul secretor. Dar rezultatul nu oferă suficiente garanții pentru a lua o atitudine terapeutică fermă, dacă ținem seama printre altele de posibilitatea unui crossing-over meiotic între genele în linkage.

Rezultatele investigațiilor biochimice și citogenetice sînt spectaculoase. În momentul în care amniocenteza va fi larg utilizată, numărul cazurilor familiale va scădea. Va fi însă amniocenteza o metodă de rutină? Răspunsurile sînt diferite. Plecînd de la premisa că la fiecare 200 de nou-născuți, unul este purtătorul unei aberații cromozomiale, Court-Brown (1968) recomanda introducerea aminocentezei în arsenalul profilactic al medicinii. În același timp, însă, Edwards (1969), atent la riscurile pe care le implică metoda, cerea ca amniocenteza să se facă odată pe lună pentru fiecare milion de locuitori.

Evident, așa cum arătam mai înainte, amniocenteza nu este lipsită de unele riscuri. Apoi, un procent oarecare de culturi nu cresc sau cresc dar preparatele nu sînt suficient de bune. De aceea, în multe dintre centrele de genetică medicală se cere înainte de amniocenteză: autorizația ambilor soți, după ce în prealabil au fost amplu informați asupra avantajelor și dezavantajelor metodei.

Nu trebuie uitate nici aspectele tehnice și economice. De aceea, credem că, cel puțin în viitorul apropiat, amniocenteza va rămîne o soluție extremă pentru cazurile în care riscul teoretic este considerabil și părinții vor copii.

Descoperirea intrauterină a malformațiilor congenitale

Malformațiile congenitale sînt condiționate de: o singură mutație genică, poligenic, de o aberație cromozomială sau de mediu. Detectarea lor intrauterină este, evident, deosebit de dificilă sau, de cele mai multe ori, imposibilă încă.

Se pot folosi mai multe metode:

Investigarea radiologică. Permite diagnosticul unor malformații scheletice, a anencefaliei, a microcefaliei, a hidrocefaliei, a sindromului Down.

Trebuie făcută cu multă prudență deoarece radiațiile au acțiune mutagenă. Dacă însă riscul recurenței este foarte mare, cercetarea radiologică va fi efectuată numai după terminarea perioadei embrionare.

Scanned with OKEN Scanner

Ultrasonografia. Ultrasunetele au devenit o metodă de rutină în obstetrică. Spre deosebire de metoda precedentă, este cu totul inofensivă. Cu ajutorul ei se determină după săptămîna a 14-a de viaţă intrauterină, diametrul biparietal. Se diagnostichează cu destul de multă siguranţă microcefalia şi hidrocefalia şi cert, anencefalia. Pe ultrasonogramă se vede clar absenţa ecourilor cefalice normale (Campbell şi colab., 1972). În acelaşi timp, ultrasunetele dau informaţii indirecte şi asupra dezvoltării intrauterine a produsului de concepţie. Dacă evoluţia este lentă, ea poate fi expresia unei boli ereditare. De aceea se recomandă studiul citogenetic al celulelor din lichidul amniotic.

Amnioscopia. În prezent este folosită pentru recoltarea de mici fragmente de piele şi de sînge. În vitorul apropiat va permite şi vizualizarea fătului ;

Studii biochimice. Brock şi Sutcliffe (1972) au observat o creştere semnificativă a alfa-fetoproteinei amniotice în toate cazurile în care fătul are spină bifidă chistică şi/sau anencefalie. Şi mai important, prin consecinţele lui practice, este faptul că aceeaşi substanţă poate fi detectată şi în serul matern în săptămîna a 16-a de sarcină (în ipoteza în care fătul are una dintre cele două malformaţii).

Tot în lichidul amniotic a fost descoperită o altă proteină, „beta-trace-like-protein", caracteristică anencefaliei. După toate probabilităţile ea nu este specific umană, deoarece a fost detectată şi în lichidul amniotic al şobolanilor Lewis cu malformaţii de tub neural (Macri şi colab., 1974).

Scanned with OKEN Scanner

VIII

DETECTAREA POST-NATALĂ A TULBURĂRILOR EREDITARE

Cu puține excepții bolile ereditare sînt detectate post-natal mai devreme sau mai tîrziu, în funcție de natura tulburării, de gravitatea ei și, nu în cele din urmă, de informațiile medicului. Ca un principiu general, trebuie reținut faptul că o boală ereditară se poate manifesta oricînd în cursul vieții. În tabelul de mai jos prezentăm pentru a ilustra acest principiu vîrsta la care apar unele boli ereditare (după Thompson și Thompson, 1967).

Tabelul 18

Vîrsta la care debutează unele boli ereditare

Vîrsta tipică de debut	Condiția
Letale în timpul vieții prenatale	Unele anomalii cromozomiale. Unele malformații grave
Prezente la naștere	Malformațiile congenitale. Aberațiile cromozomiale. Unele forme de sindrom adreno-genital. Unele forme de surditate
Curînd după naștere	Fenilcetonuria. Galactozemia. Fibroza chistică
În timpul primului an de viață	Boala Tay-Sachs. Distrofia musculară Duchenne
În jurul pubertății	Distrofia musculară scapulohumerală. Unele forme de sindrom adreno-genital
La începutul perioadei adulte	Porfiria intermitentă acută. Glaucomul juvenil ereditar.
Cu început variabil	Diabetul zaharat (0—80 ani). Distrofia musculară facio-scapulo-humerală (2—45 ani). Coreea Huntington (15—65 ani)

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai importante și, în același timp, cele mai interesante teoretic sînt erorile înnăscute de metabolism. Ca toate bolile ereditare, unele sînt foarte frecvente, altele rare sau foarte rare. Pornind de la aceste premise, descoperirea sistematică a tulburărilor foarte frecvente devine o necesitate. Greu de realizat însă, deoarece reclamă o bază tehnică adecvată și un număr considerabil de specialiști. De aceea, detectarea în masă nu este recomandabilă decît în grupele cu risc important, în populațiile în care frecvența heterozigoților este extrem de ridicată.

Se cunosc cîteva populații cu risc mare: negrii din Statele Unite și Africa, în care incidența hemoglobinei S este extrem de mare, și evreii Ashkenazi, în care boala Tay-Sachs este frecventă. Detectarea lor este perfect justificată din toate punctele de vedere. Mult mai dificilă este situația bolilor relativ rare, așa cum sînt cele mai multe erori de metabolism.

Din acest grup, pînă acum s-a studiat în mod deosebit incidența fenilketonuriei printre nou-născuții din cîteva state din SUA și din cîteva țări din Europa. A început, de asemenea, investigarea sistematică a deficienței glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei și se pare că în curînd va începe și detectarea sistematică a heperlipoproteinemiilor, în special în cele de tip II, care antrenează leziuni vasculare premature.

Analizînd avantajele și dezavantajele studiilor sistematice, s-a sugerat o soluție mai eficientă: investigarea grupelor cu prevalență mare (Thiriar și colab., 1966).

— înapoiații mental;

— copii cu tulburări care sugerează existența unei tulburări metabolice;

— nou-născuți ai căror frați au murit fără un diagnostic cert;

— părinții care au mai mulți copii handicapați mental și/sau copii care au murit timpuriu fără nici o explicație;

— membrii familiilor în care există copii înapoiați mental.

Avantajele sînt evidente. Dacă părinții sînt heterozigoți, fiecare dintre viitorii lor copii va fi considerat un copil cu risc mare. Dezavantajul este că o parte dintre cazuri rămîn necunoscute. Se pare totuși că este cea mai bună metodă.

În mod obișnuit, erorile de metabolism sînt descoperite în clinică, dacă medicul se gîndește la o asemenea eventualitate și, mai ales, dacă are posibilitatea de a-și verifica suspiciunile. Așa cum sublinia, Battin (1971) „orice boală acută a nou-născutului, rapid mortală, în absența unui tratament specific, poate

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 19

Come acido-cetozice prin

Boala	Deficit enzimatic	Semne clinice principale
Leucinoza (Menkes, 1954) „Boala urinilor cu miros de arţar"	Decarboxilaza cetoacizilor ramificaţi (în leucocite şi fibroblaşti)	Acido-cetoză neonatală gravă, evoluînd în crize cu vărsături, polipnee, convulsii, comă
Glicinoza (Childs şi Nyhan, 1961)	Propionil-CoA-carboxilaza (în leucocite şi ficat)	Acido-cetoză neo-natală gravă, evoluînd în crize cu vărsături continue, insuficienţă respiratorie, convulsii, somnolenţă
Acidoza lactică congenitală (Hartman, 1962)		Acidoză neo-natală cu ± cetozurie, polipnee, convulsii, întîrziere mentală, obezitate. Evoluţie severă
Acidemia metilmalonică (Oberholzer, 1966) 1. Sensibilă la vitamina B 12; 2. Rezistentă la vitamina B 12	Metil-malonil CoA izomeraza (în leucocite, ficat, fibroblaşti)	Acido-cetoza neo-natală gravă, evoluînd prin accese de vărsături şi comă idem
Acidemia propionică (Hommes, 1968)	Propionil-CoA carboxilaza (în ficat)	Acido-cetoză neonatală cu vărsături, polipnee, hipotonie. Evoluţie severă
Acidemie izovalerică (Tanaka, 1966)	Izovaleril-CoA dehidrogenaza (în leucocite)	Acido-cetoză neonatală cu vărsături şi comă. Evoluţie severă. Întîrziere mentală
Tulburarea metabolismului acizilor graşi cu lanţ carbonic scurt (Sidbury, 1962)	Acetil-CoA dehidrogenaza acizilor graşi cu 4 şi 6 atomi de carbon	Acido-cetoză neonatală cu comă, convulsii, deshidratare. Evoluţie severă

Scanned with OKEN Scanner

Semne clinice particulare	Semne biologice	Tratament
Urinile au miros de sirop de arţar (sau de zahăr ars), infecţii repetate	Leucin-valina, izoleucina şi cetoacizii lor, crescuţi în sînge şi urină	Restricţie în acizi aminaţi cu lanţ ramificat
Leuco-neutropenie şi trombopenie ciclică, infecţii repetate (hipogamaglobulinemie)	Glicocolul crescut în sînge şi urină. Rol agravant al aminoacizilor cetogeni	Restrictie protidică <0,5 g/kg/zi
	Hiperlactacidemie. Hiperpiruvicemie	Tratament alcalinizant, restricţie glucidică, vitamina B_1
Leuco-neutropenie şi trombopenie	Creşte acidul metilmalonic în sînge şi urină şi glicocolul	Restricţie protidică : vit. B 12, 1 mg/zi, intramuscular
	idem	Restricţie protidică <1,5 g/kg/zi
	Creşte acidul propionic în sînge şi urină	Restricţie protidică ; biotina ?
Urini mirositoare ; tegumente cu miros de „picioare transpirate“, infecţii repetate	Acidul izovaleric crescut în sînge şi urină : I. spontan :	Restricţie protidică : <1,5 g/kg/zi
	II. după încărcare cu leucină	Leucina : <100 mg/kg/zi
Urini cu miros de „picioare transpirate“. Trombopenie, leucopenie, infecţii	Creşte acidul butiric şi hexonic în sînge şi urină	Regim sărac în grăsimi

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20

Dismetabolii ereditare

Tirozinoza (Baber, 1956)	Oxidaza parahidroxi-fenil-piruvatului (ficat, rinichi)	Ciroză neonatală cu insuficienţă hepatică gravă, vărsături. Evoluţie severă.
Hipervalinemia (Wada, 1963)	Valina-α cetoglutarat transaminaza (în leucocite)	Vărsături neonatale, supt dificil, torpoare, amauroză. Întîrziere psihomotorie
Boala urinilor cu miros de hublon (Smith-Strang, 1958)	?	Convulsii neonatale, refuză să bea, hipotonie, întîrziere mentală. Evoluţie severă
Hipermetioninemia (Perry, 1965)	?	Convulsii neonatale, torpoare. Evoluţie severă
Hipersarcozinemia (Gerritsen, 1965)	Sarcozin-dehidrogenaza	Supt şi deglutiţie dificile de la naştere, hipotonie, întîrziere psiho-motorie. Evoluţie severă
Hiper-β-alaninemia (Scriver, 1966)	β-alanin-transaminaza	Vărsături, dificultăţi în alimentare, convulsii de la naştere, întîrziere psiho-motorie. Evoluţie severă
Hiperuricemia congenitală (Lesch-Nyhan, 1964)	Hipoxantin-guaninfosforibozil-transferaza (globule albe, fibroblaşti)	Vărsături, tulburări de deglutiţie precoce, întîrziere psiho-motorie, hipertonie şi sindrom coreo-atetozic. Evoluţie severă
Piridoxino-dependenţa (Hunt, 1954)	Decarboxilaza glutamică ?	Convulsii neo-natale cedînd numai şi imediat după injecţia de piridoxină. Întîrziere mentală : posibilă
Hipomagnezemia familială (Stromme, 1969)	Defect electiv al absorbţiei intestinale a Mg	Convulsii neo-natale, tetanie, întîrziere mentală. Răspuns terapeutic la Mg şi nu la Ca

Scanned with OKEN Scanner

Rahitism vitamino-rezistent, tubulopatie. Hepatoame maligne	Tirozina crescută în sînge şi urină	Restricţie în tirozină şi fenil-alanină : 25—40 mg/kg/zi
	Creşte valina în sînge şi urină	Restricţie în valină : 100 mg/kg/zi, vit B 6 ?
Edeme, părul casant, de culoare gris, infecţii repetate, urini cu miros de hamei sau ţelină uscată	Creşte în urină acidul fenil-piruvic şi acidul α-hidroxi-butiric	
Insuficienţă hepatică, urină cu miros de unt rînced sau de varză fiartă	Creşte metionina în sînge	Regim sărac în metionină
Infecţii repetate	Creşte sarcozina în sînge şi urină	
	Creşte β alanina în sînge şi urină	
Automutilare, gută renală, tofi articulari. Boală recesivă legată de sex	Creşte uricemia : >90 mm/l	Probemcid ? Allopurinol ?
	Nu există carenţă de vitamina B 6 (Proba la triptofan : normală)	Piridoxina : 100 mg×3/zi, i.m., apoi per os 50 mg/zi
	Calcemie scăzută. P normal. Magneziemie scăzută <1,4 mEq/l	Mg : 1 mEq/kg/zi i.v., apoi 5—6 mEq/zi per os

Scanned with OKEN Scanner

depinde de o eroare înnăscută de metabolism". Bănuiala capătă şi mai multă consistenţă dacă unul dintre fraţii sau surorile mai mari au murit fără nici un diagnostic, sau cu tulburări care sugerau existenţa unei erori metabolice.

O atenţie deosebită trebuie acordată comelor acido-cetozice neonatale prin amino-acidopatii ereditare. Battin (1971) care a discutat capitolul arată că aceste come se disting clinic prin tulburări digestive, neurologice şi respiratorii prin modificări biologice particulare — care permit diagnosticul.

În tabelul care urmează sînt sumarizate elementele necesare diagnosticului (după Battin 1971) (tabelul 19).

Tabelul include doar o parte dintre comele condiţionate de amino-acidopatii ereditare. Lista erorilor de metabolism cu debut precoce este considerabilă. Ea cuprinde printre altele : tirozinoza, hipervalinemia, hipermetioninemia, hipersacozinemia, hiperuricemia congenitală (tabelul 20). O excelentă sinteză a bolilor ereditare poate fi găsită în volumul lui Georgmaneanu : Patologia prenatală. Sub raport genetic, descoperirea unei erori metabolice aduce siguranţă că părinţii sînt heterozigoţi (cu puţine excepţii toate se transmit recesiv autozomal). De aceea, s-a recomandat că orice copil născut din familii cu risc mare să fie internat şi amplu investigat.

Aşa cum spuneam mai înainte, erorile de metabolism se manifestă şi mai tîrziu. În leucodistrofia metacromatică copiii sînt iniţial normali. După un an sau doi apar primele tulburări : hipotonie musculară progresivă şi eventual o rigiditate accentuată. Moartea survine către vîrsta de 5—6 ani.

Unele erori de metabolism sînt diagnosticate în copilărie, deşi ele se manifestă mult mai tîrziu. Boala lui Wilson, de pildă, este o tezaurizmoză care se traduce prin manifestări hepatice şi cerebrale marcate. Leziunile sînt consecinţa acumulării cuprului. Tulburarea este condiţionată de o mutaţie recesivă în stare homozigotă. Ea poate fi descoperită timpuriu, dacă se determină nivelul cuprului hepatic.

În general, se crede că ereditatea joacă un rol minor în patologia adultului. Afirmaţia este departe de a fi adevărată. Indiferent cum, ereditatea intervine în numeroase tulburări, de la infarctul miocardic, la degenerescenţa senilă. Punerea corectă a diagnosticului are o dublă importanţă :

— asigură uneori un tratament adecvat ;

— permite identificarea timpurie a altor purtători.

Uneori, şi acesta este aspectul pe care vrem să-l subliniem, adulţii — în sens larg — prezintă tulburări variate atribuite de-

Scanned with OKEN Scanner

seori mediului, dar care intră în marele grup al bolilor ereditare. Vom da cîteva exemple.

Intoleranţa la fructoză este o eroare a metabolismului hidraţilor de carbon. Tulburările apar la copii îndată ce în alimentaţie s-a introdus această hexoză. Există însă şi o formă a adultului cu manifestări clinice şi biologice mai puţin grave, dureri epigastrice şi retrosternale. De obicei, bolnavii evită instinctiv alimentele care conţin fructoză. Dacă nu se face o anamneză atentă, diagnosticul scapă. Diagnosticul de siguranţă îl aduce proba de încărcare.

Pancreatita recurentă este întîlnită în hiperlipemie, în hiperparatiroidism, alcoolism, în infecţii. Se mai cunoaşte însă o formă cu caracter evident familial, condiţionată se pare de o mutaţie dominantă autozomnală. Leziunile anatomice nu sînt uniforme. Într-o familie raportată de Robechek (1967) s-a găsit o hipertrofie a sfincterului lui Oddi, în altele se adaugă o ectazie congenitală a ductelor pancreatice, iar în altele nu s-a găsit nici o anomalie anatomică (Whitten şi colab., 1968). Iată de ce în faţa unei pancreatite, după ce se elimină posibilitatea unei forme secundare hiperlipemiei, hiperparatiroidismului sau alcoolismului trebuie să ne gîndim la o etiologie genetică.

Odată descoperită o boală ereditară, trebuie studiaţi şi ceilalţi membri ai familiei, mai ales dacă tulburarea beneficiază de un tratament eficient.

Polipoza de colon se malignizează constant. După depistarea primului caz toate rudele de gradul I vor fi investigate sistematic. Extirparea tumorilor este singura posibilitate de a evita malignizarea.

Gordon (1971) dădea un alt exemplu la fel de concludent. Complicaţiile hemocromatozei ar putea fi evitate, dacă copiii unui părinte afectat sînt studiaţi la timp şi dacă sînt corect trataţi. În sfîrşit, ar fi util să fie studiate toate rudele unui bolnav cu hiperlipoproteinemie de tip II, tulburare care duce la ateroscleroză. Regimul alimentar şi tratamentul medicamentos ar putea reduce riscul apariţiei infarctului cardiac.

Anomaliile cromozomiale

Aberaţiile gonozomiale pot fi detectate extrem de uşor prin studierea corpusculului Barr şi complimentar, a corpusculului F. Deşi metoda este deosebit de simplă ea n-a devenit încă o metodă de rutină. Credem însă că în viitorul apropiat toate anomaliile numerice majore: 45, X, 47, XXY, 47, XYY, sindromul XY

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21

Principalele aspecte clinice ale sindroamelor cromozomiale

Sindrom	I Trizomia 21	II Monozomia 21 (Lejeune 1964)	III Trizomia 13 (Patau 1960)
Craniu	Brahicefalie		Microcefalie. Cebocefalie (uneori).
Facies	Lunar; hipertelorism. Aplazia rădăcinii nasului	Piramida nazală proeminentă	Hipogenezia masivului frontal: frunte, nas, aplatizate. Hipertelorism. Trompă nazală (narină unică care comunică sau nu cu faringele).
Ochi	Fante palpebrale oblice în sus și în afară. Epicantus. Pupile discentrice. Iris cu pete Brushfield. Canale lacrimale impermeabile. Anomalii: strabism, cataractă, miopie, glaucom.	Fante palpebrale cu orientare antimongoloidă	Globi oculari mici, malformați. Displazia retinei. Colobome. Cataracte. Angioame pe pleoape
Gură	Limbă mare cu aspect scrotal, afară din gură.		Fantă palatină sau buză de iepure. Uneori, defect de dezvoltare a mandibulei
Urechi	Helix rulat, moale. Conduct auditiv îngust	Mari, rulate	Mici, verticale. Helix nerulat
Gît	Scurt. Ceafă aplatizată		
Trunchi și membre			Mîini: degete flectate. Ades un deget supranumerar. Picior în „piolet"
Organe genitale			Aspect ambigu sau la ♂, penis mic, criptorhidie; la ♀, vagin dublu, uter bifid
Sistem muscular	Hipotonie	Hipertonie	
Sistem nervos			Arhiencefalie parțială. Absența bulbilor olfactivi și a trigonului. Lobi frontali fuzionați. Ventricul unic
Dezvoltare psihică	Retardare mentală. Q 1: 40—45	Neviabili	Nulă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21 (continuare)

Sindrom	I Trizomia 21	II Monozomia 21 (Le jeune 1964)	III Trizomia 13 (Patau 1960)
Malformații viscerale	Cardiace : Canal atrio-ventricular ; Defect septal atrial ; Defect septal ventricular ; Canal arterial ; Stenoză duodenală		Cardiace : Canal atrio-ventricular Defect septal atrial Defect septal ventricular Canal arterial ; Coarctație aortică Malformații de valvule Tetralogie Fallot Digestive : Atrezie de esofag Malrotația intestinului Diverticul Mackel Malformații de pancreas Malformații de căi biliare Renale : Hidronefroză Displazie de glomeruli Displazie de tubi Megaureter
Alte modificări		Trombopenie. Fosfataze alcaline și imunoglobuline scăzute	Lobulație anarhică a nucleului polinuclearelor
Dermatoglife	Pliu palmar transvers (creastă simiană). Triradius axial în „t“		Triradius axial situat foarte sus în „t“

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21 (continuare)

Sindrom	IV Deleţia braţului lung al cromozomului 13	V Trizomia 18 (Edwards, 1960)	VI Deleţia parţială a braţului lung al cromozomului 18 (de Grouchy, 1964)	VII Deleţia braţului scurt al cromozomului 18 (de Grouchy, 1963)
Craniu	Microcefalie (craniostenoză)	Microcefalie Scafocefalie	Microcefalie	
Facies	Hipertelorism	Hipertelorism. Nas drept şi mic. Hipognatism	Bărbie voluminoasă	Hipertelorism. Dosul nasului larg. Narine largi
Ochi	Coloboma irisului, cataractă, microftalmie, retinoblastom (uneori)	Epicantus. Uneori microftalmie	Ochi înfundaţi cu anomalii diverse. Gene lungi	Epicantus. Fante palpebrale înguste. Ptoză palpebrală. Uneori ciclopie
Gură		Palat ogival. Fantă palatină (uneori)	Gură de crap. Filtru absent. Buză de iepure. Fantă palatină	Dinţi mici. Carii dentare
Urechi	Mari, verticale	Jos implantate. Helix nerulat. Antehelixul formează un unghi ascuţit (ureche de cline lup). Conduct auditiv îngust	Mici, rotunde, cu axul mare vertical. Helix şi antehelix proeminente	Jos inserate, mari, moi, decolate
Gît		Scurt. Pielea cefei formează un pliu		Scurt, ades palmat
Trunchi şi membre	Anomalii ale policelui	Torace mic. Stern scurt. Apendice xifoid rudimentar. Mameloane ombilicate. Mîini deviate cubital. Degete flectate, indexul şi degetul IV, acoperind pe III. Luxaţie de şold. Picior strîmb congenital	Coaste supranumerare. Anomalii de vertebre. Degete fuziforme. Anomalii de implantare a halucelui	Mîini late, degete scurte, police sus implantat.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21 (continuare)

Sindrom	IV Deleţia braţului lung al cromozomului 13	V Trizomia 18 (Edwards, 1960)	VI Deleţia parţială a braţului lung al cromozomului 18 (De Grouchy, 1964)	VII Deleţia braţului scurt al cromozomului 18 (De Grouchy, 1963)
Organe genitale	Hipospadias	la ♂ criptorhidie la ♀ hipertrofie de clitoris	la ♂ criptorhidie, penis mic; la ♀ absenţa clitorisului: hipertrofia labiilor mici	
Sistem muscular		Aplazii musculare. Hernii	Hipotrofie. Hipotonie.	
Sistem nervos				Arhinencefalie
Dezvoltare psihică	Întîrziere mentală severă	Foarte încetinită	Debilitate profundă QI=40	Debilitate profundă QI=50
Malformaţii viscerale	Malformaţii cardiace. Imperforaţie anală	Cardiace: Canal arterial; Defect septal atrial Defect septal ventricular. Anomalii de valvule Renale: Agenezie renală; Rinichi polichistic; Rinichi în potcoavă	Cardiace: Defect septal	
Alte modificări	Hipotrofie staturo-ponderală			
Dermatoglife		Prezenţa arcurilor pe pulpele digitale la majoritatea degetelor	Numeroase vîrtejuri pe degete	Exces de vîrtejuri pe degete

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 21 (continuare)

Sindrom	VIII „Cri-du-chat". Deleţia braţului scurt al cromozomului 5 (Lejeune, 1963).	IX Deleţia braţului scurt al cromozomului 4 (Wolf, 1965)	X Trizomia pentru braţul scurt al cromozomului 9 (Réthoré 1970).
Craniu	Microcefalie	Microcefalie	Mic
Facies	Hipertelorism. Aplatizarea bazei. Facies în lună plină. Sutură metopică proeminentă	Hipertelorism Sprîncene îmbinate pe linia mediană	Discret hipertelorism. Nas cărnos
Ochi	Fante palpebrale uşor oblice în jos şi în afară. Strabism divergent. Epicantus (uneori)	Uneori strabism şi epicantus	Mici, exoftalmici
Gură	Mandibulă subdezvoltată	Gură de crap. Fantă palatină. Buză de iepure. Colobome	
Urechi	Jos implantate. Fistule şi condroame pretragiene	Jos implantate	
Gît			
Trunchi şi membre	Brahimetacarpie. Brahimetatarsie	Unghii cu striaţii oblice	Hipoplazie de falange. Clinodactilie
Organe genitale		Hipospadias (gradul I)	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21 (continuare)

Sindrom	VIII „Cri-du-chat". Deleţia braţului scurt al cromozomului 5 (Lejeune, 1963).	IX Deleţia braţului scurt al cromozomului 4 (Wolf, 1965)	X Trizomia pentru braţul scurt al cromozomului 9 (Réthoré, 1970).
Sistem muscular	Hipotrofie Hipotonie		
Sistem nervos	Agenezie de corp calos, uneori dilataţie ventriculară	Convulsii	
Dezvoltare psihică	Q I<50	Debilitate mentală profundă	Întîrziere mentală importantă
Malformaţii viscerale	Laringe îngust, pliuri epiglotice flasce. Uneori malformaţii cardiace şi renale		
Alte modificări	Greutate mică la naştere	Greutate foarte mică la naştere	
Dermatoglife		Frecvenţă crescută a arcurilor pe pulpa degetelor	Absenţa fuziunii triradiusului subdigital. Anomalii de flexiune ale degetelor

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21 (continuare)

Sindrom	XI Trizomia pentru braţul lung al cromozomului 7	XII Trizomia 8	XIII Trizomia pentru braţul scurt al cromozomului 9
Craniu	Asimetric. Occiput proeminent	Boltă occipitală. Frunte proeminentă	Microcefalie
Facies	Hipertelorism. Rădăcina nasului plată	Aplatizarea dosului nasului	Hipertelorism. Aplatizarea dosului nasului
Ochi	Epicantus. Fante palpebrale înguste. Strabism, nistagmus. Uneori coloboma irisului	Hipertelorism Strabism	Fante palpebrale oblice cu orientare antimongoloidă Strabism convergent
Gură	Fantă palatină. Limbă mare. Retrognatism şi micrognatism	Boltă palatină ogivală. Fisură a vălului palatin. Retrognatism. Micrognatism	Boltă palatină ogivală
Urechi	Mari, jos implantate	Mari, proeminente, jos inserate. Antehelix mic	Mari, jos inserate. Antehelix mic
Gît			Scurt şi larg
Trunchi şi membre		Schelet displazic. Diformitate Sprenghel. Malformaţii ale vertebrelor, scapulei, oaselor lungi. Clinodactilie. Sindactilie. Malformaţii ale metatarsienelor	Dispazii falangiene (hipoplazii). Degetele mici incurbate

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21 (continuare)

Sindrom	XI Trizomie pentru braţul lung al cromozomului 7	XII Trizomia 8	XIII Trizomia pentru braţul scurt al cromozomului 9
Organe genitale		Pubertate întîrziată. Criptorhidie	
Sistem muscular	Hipotonie		
Sistem nervos	Uneori diplegie a membrelor inferioare	Agenezie de corp calos. Hidrocefalie. Disfuncţie motorie corticală	
Dezvoltare psihică	Înapoiere mentală	Înapoiere mentală	Înapoiere mentală medie
Malformaţii viscerale		Defect septal ventricular. Arteră subclavie retroesofagiană. Venă cavă superioară în stînga. Hidronefroză bilaterală	
Alte modificări	Hipotrofie staturo-ponderală	Piele subţire. Atrofia glandelor sudoripare	
Dermatoglife	Normale	Uneori creastă simiană	Creastă simiană. Triradius în „t“

Scanned with OKEN Scanner

la femeie (sindromul testiculului feminizant şi disgenezia gonadală pură) vor fi detectate încă de la naştere.

Dar studiul citogenetic de rutină al nou-născuţilor rămîne şi va rămîne pentru mult timp şi pentru multe ţări un simplu deziderat. Pînă acum, cu excepţia puţinelor investigaţii speciale care au urmărit incidenţa anomaliilor cromozomiale în serii neselecţionate de nou-născuţi, un singur centru, Boston (SUA), a început studiul sistematic al tuturor copiilor. Probabil însă, că o parte dintre dificultăţile tehnice vor fi depăşite în momentul în care se va extinde automatizarea. Trebuie subliniat că aceste cercetări nu urmăresc atît de mult descoperirea aberaţiilor numerice şi a anomaliilor structurale cu efecte negative cît a translocaţiilor echilibrate. Repetăm că ele au o frecvenţă destul de mare: 1,5‰ (Lubs, 1972).

Multe anomalii autozomale pot fi însă diagnosticate clinic. Dar în mod obişnuit, cu excepţia sindromului Down, larg cunoscut, celelalte sînt rareori diagnosticate corect şi, surprinzător, adeseori nici nu sînt bănuite. Remarcăm că cele mai multe sînt la fel de uşor de identificat clinic ca şi sindromul Down. De aceea în tabelele care urmează am sumarizat particularităţile marilor sindroame citogenetice (tabelul 21).

Purtătorii celor mai frecvente aberaţii ale cromozomilor de sex sînt descoperiţi de obicei în jurul pubertăţii. Cel mai uşor de diagnosticat este sindromul Turner cu fenotip feminin. Malformaţiile sînt caracteristice: hipotrofie staturo-ponderală, disgenezie gonadală cu amenoree primară, gît palmat, anomalii toracice, cubitus valgus etc. În mozaicuri, uneori cel puţin, malformaţiile sînt mai puţin severe.

Femeile triplo-X sînt greu de diagnosticat. Ele sînt descoperite întîmplător în cursul unor investigaţii de rutină sau în cadrul cercetărilor sistematice în serii selecţionate, de femei handicapate mental. Sînt greu de identificat, deoarece nu prezintă nici un fel de malformaţii somatice şi deoarece aproape întotdeauna sînt fertile. Femeile cu tetra-X şi penta-X au însă o serie de anomalii care sugerează existenţa unei aberaţii gonozomiale. Pe primul plan stă înapoierea mentală. Apare apoi o dismorfie cranio-facială care reaminteşte de sindromul Down. Este, subliniem, doar o impresie deoarece malformaţiile caracteristice: hipertelorism, epicantus, petele lui Brushfield, lipsesc. Gonadele par funcţionale.

Sindromul Klinefelter, condiţionat de cele mai multe ori de prezenţa unui gonozom X suplimentar 47, XXY sau a unui mozaic 46, XY/47, XXY, poate fi bănuit ori de cîte ori bolnavii

Scanned with OKEN Scanner

prezintă fenomene accentuate de hipogonadism: talie relativ înaltă, macroschelie, caratere sexuale slab dezvoltate, testicule mici și dure. Cromatina sexuală aduce diagnosticul de siguranță.

Mult mai dificil este diagnosticul sindromului YY. Ca și femeile triplo-X, bărbații YY au fost descoperiți întîmplător sau în cursul cercetărilor efectuate în institute speciale.

Dintre intersexualități, sindromul testiculului feminizant este curent diagnosticat clinic (vezi intersexualitățile).

Tulburările poligenice

Malformațiile congenitale comune nu pun probleme deosebite, cel puțin în majoritatea cazurilor. Dintre tulburările metabolice, pe primul plan, stă diabetul zaharat. Depistarea timpurie a cazurilor este o problemă esențială. Dacă nu se pot face investigații sistematice și în prezent sînt greu de făcut chiar printre maturi, atunci ar fi indicat să se studieze numai familiile cu risc mare. S-a spus de nenumărate ori că orice persoană care are ascendenți diabetici trebuie să se considere un potențial diabetic și ca atare, după vîrsta de 40 de ani, să fie investigat prin glicemie provocată.

Scanned with OKEN Scanner

IX

GEMENII

Există două feluri de gemeni : monozigoţi şi dizigoţi. Frecvenţa lor este relativ mare. La fiecare 85 de naşteri simple una este gemelară. S-au raportat şi diferenţe geografice mai mult sau mai puţin importante, dar ele n-au o valoare deosebită în contextul de faţă. Aceasta însenmnă, rămînînd la prima estimare, că la fiecare 100 de copii, ceva mai mult de doi sînt gemeni. Naşterile de tripleţi, quadrupleţi şi quintupleţi sînt mult mai rare : la fiecare 85^2 naşteri una este triplă, la fiecare 85^3 una este quadruplă, la fiecare 85^4 naşteri una este quintuplă.

Cei mai mulţi gemeni sînt dizigoţi (2/3).

Gemenii monozigoţi au aceeaşi structură genetică şi ca atare vor face aceleaşi tulburări ereditare. În general au şi aceeaşi sensibilitate la infecţii. Gemenii dizigoţi au structuri genetice deosebite şi, ca atare, aceleaşi şanse ca şi fraţii sau surorile obişnuite de a face o tulburare oarecare.

Studiul lor ne-a permis să înţelegem cu mai multă claritate importanţa eredităţii şi a mediului în apariţia unei tulburări oarecare. Acum nu vom discuta acest aspect. Ne interesează doar problemele pe care le pun în practică sfaturile genetice.

O mamă ştie că va naşte gemeni şi întreabă dacă riscul ca ei să fie malformaţi nu este mai mare decît în populaţia generală.

Răspunsul pare să fie afirmativ. Printre gemeni, frecvenţa malformaţiilor congenitale este mai mare decît prin copii născuţi din sarcini simple. Astfel, Hendricks (1966) a observat că 10,6% dintre gemeni prezintă o anomalie oarecare. Frecvenţa era de trei ori mai mare decît în seria martor. Valorile trebuie însă acceptate cu rezerve, deoarece — aşa cum s-a remarcat — termenul de anomalie n-a fost definit şi probabil au fost incluse şi tulburări respiratorii consecutive imaturităţii. Conform altor

Scanned with OKEN Scanner

investigații, cele mai multe malformații apar la gemenii de același sex, îndeosebi printre monozigoți. Există însă și cercetări care n-au ajuns la același rezultat. De pildă, McKeown și Record (1960) au găsit aceeași frecvență și la gemeni și la copiii proveniți din sarcini simple, iar Hay și Wehrung (1970) într-un mare studiu efectuat în SUA au observat că numai unele malformații apar mai des la gemeni: anencefalia și hidrocefalia și malformațiile cardiace printre gemenii de același sex.

În fața acestor informații contradictorii este greu de spus care este sfatul care trebuie dat părinților. Credem că cea mai bună soluție ar fi să se explice părinților că gemenii au aproximativ același risc de a prezenta o malformație ca și copii care nu rezultă din sarcini gemelare. Chiar dacă unele malformații apar mai des la gemeni, riscul nu este atît de mare încît să creeze probleme. Asemenea întrebări apar rar, în practica sfaturilor genetice.

Avînd în vedere incidența bolilor ereditare, riscul ca ele să apară și la gemeni este destul de mare. În serviciile de sfaturi genetice vin uneori mame care vor să știe care este riscul ca și al doilea geamăn să facă aceeași tulburare, sau vin membri sănătoși ai unui cuplu gemelar și întreabă dacă vor face și ei aceeași boală, ca și membrul afectat al cuplului.

Răspunsul este întotdeauna precedat de stabilirea gradului de zigoție, — dacă gemenii sînt mono sau dizigoți. Dacă gemenii au sexe deosebite, diagnosticul este sigur: ei sînt dizigoți. Dacă au același sex, sînt necesare o serie de investigații: antropometrice, serologice etc., care asigură cu un mare procent de probabilitate diagnosticul corect.

După stabilirea certă a zigoției vom discuta tulburarea prezentă la membrul afectat, vom analiza istoria familială, condițiile de mediu în care au fost crescuți, au trăit în aceleași condiții mezologice, așa cum se întîmplă de obicei, sau au fost crescuți în medii diferite. Ultima modalitate este rară. Este întîlnită atunci cînd unul dintre părinți — aproape întotdeauna mama — are o tulburare psihică gravă.

Vom contura cîteva dintre întrebările ridicate în practică. Vom începe cu bolile ereditare, monogenice.

Dacă tulburarea este cert ereditară și gemenii sînt monozigoți, riscul ca și membrul „sănătos" să fie de fapt afectat este foarte mare. În cazul în care se pot face investigații clinice și mai ales de laborator, ele vor fi făcute cît mai curînd posibil.

Dacă gemenii sînt dizigoți, șansa ca ambii să fie afectați este la fel de mare ca pentru frații și surorile obișnuite.

Scanned with OKEN Scanner

De cele mai multe ori este vorba de tulburări poligenice, a căror apariţie reclamă şi anumite condiţii de mediu. Un exemplu concludent este diabetul zaharat. Geamănul „indemn" va fi investigat cît mai complex posibil. Numai după aceea se va discuta riscul. Nu trebuie însă uitat că concordanţa nu este niciodată de 100%. Geneticianul sau medicul care dă un sfat ştie că valorile întîlnite în literatură sînt variabile şi de aceea trebuie să fie prudent. Riscul nu va fi nici subestimat, dar nici supraestimat.

În ultimii ani geneticienii sînt mereu mai des întrebaţi dacă un geamăn poate fi citogenetic anormal, iar celălalt citogenetic normal.

Răspunsul depinde de cariotipul părinţilor şi de zigoţie. Dacă gemenii sînt monozigoţi, aproape întotdeauna au aceeaşi anomalie cromozomială. S-au descris monozigoţi cu sindrom Down, cu sindrom Klinefelter, cu sindrom Turner. În mod cu totul excepţional numai unul poate fi purtătorul unei aberaţii cromozomiale. În asemenea circumstanţe a avut loc o tulburare mitotică în timpul primei diviziuni a oului din care mai tîrziu s-au dezvoltat gemenii. Aceste cazuri sînt atît de rare încît au valoare practică minimă.

Dacă gemenii sînt dizigoţi unul poate fi anormal şi celălalt nu. Riscul ca fiecare să fie purtătorul unei aberaţii cromozomiale deosebite este, practic, neglijabil.

În ipoteza că unul dintre părinţi este purtător, în mod obişnuit purtătorul unei translocaţii D/G, riscul este condiţionat de tipul de gemelaritate. Monozigoţii pot fi fie normali citogenetic, fie purtători, fie citogenetic anormali. Fiecare dizigot are propriul său risc. Teoretic vorbind, dacă o mamă purtătoare are gemeni dizigoţi, unul poate fi afectat, iar celălalt purtător. De aceea, în cazuri similare — fără îndoială excepţional de rare — trebuie investigaţi ambii copii.

O problemă aparte rămîne cancerul.

Unul dintre gemenii monozigoţi a avut cancer. Ce se va întîmpla cu celălalt? Va avea şi el sau nu cancer şi în cazul în care va avea cancerul se va dezvolta în acelaşi loc sau în altă parte? Foarte mult timp am fost tentaţi să credem că multe forme de cancer sînt ereditare (vezi „Cancerul") şi ca atare că riscul ca şi al doilea geamăn să facă o tumoare ar fi foarte mare. Acum ştim însă că — făcînd abstracţie de cîteva tipuri — nu avem nici o dovadă certă în sprijinul afirmaţiei că tumorile maligne ar fi condiţionate ereditar. Ca atare riscul celui de-al doilea geamăn nu este mai mare decît pentru restul populaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Se pare însă că, dacă și al doilea monozigot va face cancer, are mai multe șanse decît restul populației de a dezvolta o tumoră în același loc ca și celălalt geamăn (Keith-Brown. 1970).

Răspunsul este mult mai greu în cazul unei leucemii. Analiza tuturor observațiilor raportate sugerează că gemenii monozigoți figurează alături de copiii iradiați în timpul vieții intrauterine, de copiii cu sindrom Down, de cei cu sindrom Bloom și Fanconi, în grupa în care riscul de a face leucemie este de 1% sau mai mare (Miller, 1967). În momentul în care unul are leucemie, riscul pentru celălalt, dacă este de același sex, crește pînă aproape de 10% (Mac Mahon-Levy 1964). În majoritatea cazurilor leucemia apare în prima copilărie. Cea mai mare concordanță este întîlnită în primul an de viață. Printre dizigoți concordanța este, de asemenea, ridicată : 50% în primul an de viață și 40% în prima copilărie. După aceea riscul diminuă progresiv îndeosebi în perioada adultă.

Acestea sînt faptele. Totuși ele trebuie acceptate cu unele rezerve. Se crede că un număr relativ mare de gemeni discordanți nu sînt raportați. De aceea, concordanța reală este mai mică decît cea care reiese din literatură.

Se cunosc suficient de multe tulburări condiționate probabil genetic. Este sigur însă că apariția lor la unul dintre monozigoți crește considerabil riscul ca și celălalt să facă aceeași tulburare. Un exemplu interesant este miastenia gravă.

Pînă în 1971 se cunoșteau 5 cupluri gemelare monozigote concordante și 8 discordante. Dizigoții — 7 cupluri — erau toți discordanți.

Este important însă că după apariția bolii la unul dintre monozigoți în mai puțin de trei ani se va îmbolnăvi și celălalt. N-ar fi exclus ca tulburarea să se manifeste și la celălalt, după mai mult de 10 ani, dar riscul pare mic (Namba și colab.. 1971). Se poate presupune astfel că riscul este în funcție de zigoție. Este mare pentru monozigoți și neglijabil pentru dizigoți.

În tulburările psihice situația este mult mai complexă. Monozigoții sînt frecvent sau foarte frecvent concordanți. Dacă unul are schizofrenie, trebuie să ne gîndim la posibilitatea ca și celălalt să facă tulburarea. Riscul este mare și pentru dizigoți. Valorile date variază însă de la o cercetare la alta. Oricum, dacă boala nu debutează mai mult sau mai puțin sincron la gemeni, așa cum pare să se întîmple deseori, riscul se menține mare în următorii trei—patru ani, iar după aceea scade (Braconi. 1971), dar se menține relativ ridicat pentru alți cîțiva ani. În Norvegia, de pildă, Kringlen (1968) a observat că 50% dintre

Scanned with OKEN Scanner

monozigoţi devin concordanţi în mai puţin de 5 ani şi 76% în mai puţin de 10 ani. Mai mult, ambii fac aceeaşi formă clinică.

Destul de rar vine să ceară un sfat o mamă care are gemeni şi unul dintre ei are o boală infecţioasă. Ea vrea să ştie dacă se poate îmbolnăvi şi celălalt. Datele de mai jos ne vor ghida în aprecierea riscului.

Tabelul 22

Riscul apariţiei unei boli infecţioase la gemeni

Boala	Concordanţa mz	Concordanţa dz
Rujeolă	99	85
Scarlatină	64	47
Difterie	47	30
Tuberculoză	74	28
Poliomielită	36	6

În general, dacă unul dintre monozigoţi este afectat, mama trebuie să ştie că şi celălalt geamăn are multe şanse de a face aceeaşi tulburare. Dacă gemenii sînt dizigoţi, riscul este întotdeauna mai mic, dar nu întotdeauna neglijabil.

Gemenii monozigoţi se analizează reciproc cu multă atenţie şi ştiu că îmbolnăvirea unuia poate anunţa şi îmbolnăvirea celuilalt. Un moment deosebit de critic îl constituie moartea unuia dintre ei. Atunci celălalt se întreabă îngrijorat dacă va dispare sau nu şi el.

Teama lui este însă doar parţial justificată. Fără nici o îndoială procesele de îmbătrînire şi longevitate implică şi un coeficient genetic mai mult sau mai puţin important. De acum cîteva decenii observaţii experimentale şi studii directe au arătat că longevitatea are un caracter familial. Ulterior Kallmann a urmărit longevitatea la gemeni. Aşa cum era de aşteptat, timpul scurs între moartea primului monozigot şi moartea celuilalt era semnificativ mai mic decît timpul care separa dispariţia dizigoţilor. Există o corelaţie şi între longevitatea lor şi cea a părinţilor lor.

Cu toate acestea diferenţele individuale sînt destul de mari şi datoria geneticianului este de a linişti geamănul supravieţuitor.

Scanned with OKEN Scanner

X

TULBURĂRILE GENETICE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

TULBURĂRILE PSIHICE

Tulburările psihice constituie una dintre marile probleme ale lumii moderne şi în acelaşi timp una dintre marile enigme ale medicinii. Dacă din punct de vedere clinic recunoaşterea psihozelor cronice ca atare nu întîmpină nici o dificultate, separarea lor este mult mai dificilă. Această situaţie este foarte clar exprimată de Karlsson (1970): „Nu există schizofrenie pură sau psihoză depresivă pură care să apară în familii separate. În fratriile cu o rată crescută de psihoze, cele două tipuri de tulburări merg mînă în mînă. Frecvenţa şi tipurile de boală sînt similare în rudele probanzilor cu schizofrenie, cu sindrom maniacodepresiv, sau depresiune psihică. Deoarece schizofrenia are mai multe forme, inclusiv tipul schizo-afectiv, nu există nici un motiv pentru ca în studiile genetice, bolnavii cu psihoze afective şi psihoze schizofrenice să fie trataţi separat şi de fapt o asemenea investigaţie este puţin utilă, date fiind evidente interrelaţii.

De altminteri, tot el sublinia că nu de puţine ori acelaşi bolnav a fost diagnosticat diferit, în momente diferite ale evoluţiei tulburării.

Cu toate acestea există suficiente deosebiri simptomatice între schizofrenie şi psihozele afective pentru a le considera entităţi genetice. Indiferent însă de dificultăţile peste care sîntem obligaţi să trecem, avem la îndemînă posibilitatea de a da un stat genetic util. Şi sub raport genetic, acesta este aspectul cel mai important pentru diminuarea frecvenţei tulburării.

Scanned with OKEN Scanner

Schizofrenia

Frecvența schizofreniei variază de la o populație la alta, în limite destul de mari. În medie, în Europa Centrală și Septentrională oscilează între 0,5 și 1% (Garonne, 1962). O frecvență similară este întîlnită și în America de Nord. Rezultatele sînt influențate însă de metoda folosită.

În cîteva izolate incidența schizofreniei crește considerabil. Boök (1953) a studiat un district din nordul Suediei. Riscul populației de a face schizofrenie este de trei ori mai mare decît al indivizilor din restul Suediei (3% față de 1%). Boök remarca un fapt interesant și anume că 90% dintre bolnavi au forme catatonice. Destul de des bolnavii au și deficit mental.

Fenomenul a fost descris și în Japonia în cîteva sate de munte. Într-unul dintre ele 3,35% dintre locuitori erau schizofrenici (Kishimoto 1957). În populația de control frecvența era de numai 0,31%.

Etiologie

Așa cum subliniam, origina tulburării este necunoscută. Este aproape sigur însă că apariția schizofreniei implică și un coeficient genetic important, dar pare la fel de sigur că tulburarea nu apare decît în condiții de mediu favorabile. Numeroase cercetări au subliniat importanța eredității.

Studiul gemenilor

Cercetări mai vechi făcute printre gemenii monozigoți au arătat că frecvența concordanței este foarte mare. Cercetările făcute pînă în 1953 au arătat că frecvența concordanței oscilează între 43,9% (Rosanoff 1943) și 100% (Essen-Möller 1941). În cea mai mare serie studiată, cea a lui Kallman (1938) care cuprindea 268 de cupluri monozigote concordanța era 86,2%. În medie concordanța este de 65—70%. Unele dintre aceste lucrări, cea a lui Kallman îndeosebi, au fost încă criticate pentru erori de metodologie, pentru heterogenitatea materialului etc.

Investigațiile făcute în ultimii ani pe criterii mult mai solide dau cifre mult mai mici :

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 23

Concordanţa schizofreniei la gemenii monozigoţi

Regiunea	Gemeni monozigoţi		Autor
	Nr.	% concordanţa	
Finlanda	16	31	Tienari, 1963
Norvegia	55	25—38	Kringlen, 1968
Danemarca	25	36—56	Fischer şi colab., 1968
Anglia	24	42	Gottesman-Shields, 1966
Statele Unite	80	14	Pollin şi colab., 1973

Dar chiar în aceste serii, de acord cu datele mai vechi, geamănul neschizofrenic prezenta aproape întotdeauna diverse tulburări psihice (Lindzey şi colab., 1971). Interpretarea acestor date este dificilă. Nu se ştie dacă tulburările celui de-al doilea membru al cuplului sînt manifestări atenuate ale genelor care condiţionează schizofrenia sau expresia condiţiilor anormale de mediu.

Se pare că prima presupunere este corectă, deoarece printre gemenii monozigoţi crescuţi separat, cînd unul este schizofrenic, este şi celălalt afectat în 62% (5/8). În 25% (2/8) al doilea geamăn este schizoid şi în 13% (1/8) mai mult sau mai puţin normal.

Printre cuplurile dizigote concordanţa este semnificativ mai mică: 14,6% după datele lui Kallmann (1952). Această cifră este asemănătoare în cele mai multe dintre investigaţiile făcute pînă acum. În total, rata de concordanţă este de 3—6 ori mai mare printre monozigoţi.

Concordanţa pare influenţată de doi factori: de sex şi de severitatea tulburărilor probandului.

În toate seriile femeile sînt mai frecvent concordante decît bărbaţii. În seria lui Fischer de pildă, concordanţa dintre gemenii monozigoţi feminini era de 71%. În seria masculină era mult mai mică 44%. În altă serie însă, cea a lui Kringlen (1968) diferenţa era destul de redusă: 29% faţă de 23%.

Gottesman şi Shields (1967) au subliniat relaţia dintre concordanţa şi gravitatea formei clinice. Criteriul de gravitate îl constituia lungimea perioadei de internare în spital. Cînd unul dintre gemeni avea o formă uşoară, care a necesitat o spitalizare mai mică de 52 de săptămîni, rata de concordanţă a fost de numai 20%. Dacă însă unul dintre ei avea o formă gravă care a impus o spitalizare mai lungă, concordanţa era de cel puţin trei ori mai mare: 67%.

Scanned with OKEN Scanner

Un paralelism similar este observat şi printre dizigoţi. Şi aici concordanţa este mai mare printre femei: 9—12% în ultimele cercetări. De asemenea, în schizofreniile grave concordanţa este mai mare decît în schizofreniile uşoare.

În nici o serie concordanţa n-a fost de 100%. Este o dovadă că schizofrenia este influenţată puternic şi de mediu. Ideea este confirmată de cercetările care au urmărit incidenţa familială a tulburării. Mai exact, s-au studiat copii născuţi din mame afectate dar adoptaţi de părinţi normali sau schizofrenici. Se pleacă de la următoarele premize:

— dacă schizofrenia este o tulburare ereditară, ea va fi mai frecventă printre rudele biologice ale copiilor adoptaţi decît în seria de control;

— dacă schizofrenia este condiţionată de mediu, va fi mai frecventă printre părinţii care au adoptat copii schizofrenici decît în seriile de control.

Rosenthal (1971) a observat că cea mai mare frecvenţă apare printre rudele biologice ale copiilor adoptaţi. Frecvenţa schizofreniei printre părinţii care au adoptat copii schizofrenici este la fel de mică ca şi printre cei care au adoptat copii normali.

Heston (1966) a studiat 47 de copii proveniţi din mame schizofrenice, copii care au fost adoptaţi curînd după naştere de părinţi normali. În momentul cercetării aveau între 20 şi 50 de ani. 5 dintre ei erau schizofrenici. În seria de control constituită tot din copii adoptaţi proveniţi din cupluri normale nu era nici un caz. Frecvenţa găsită este similară celei observate printre copii crescuţi alături de o mamă schizofrenică. La fel de important este faptul că alţi copii aveau tulburări psihice variate.

În concluzie, vom reproduce următoarea afirmaţie a lui Gottesmann şi Shields (1966) (p. 817). Ea reflectă părerea noastră despre originea schizofreniei. „Pornind de la faptul că geamănul identic al unui schizofrenic are de 42 de ori mai multe şanse de a fi schizofrenic decît o persoană din populaţia generală şi că geamănul dizigotic de acelaşi sex are de 9 ori mai multe riscuri de a face aceeaşi tulburare, se poate conchide că factorii genetici sînt în mare măsură responsabili pentru natura specifică a celor mai multe schizofrenii. Trebuie notat că postularea unei etiologii genetice specifice pentru schizofrenie înseamnă doar că gena sau genele sînt necesare, nu că ele sînt suficiente pentru apariţia tulburării".

Scanned with OKEN Scanner

Mod de transmitere

S-au emis pînă acum mai multe ipoteze asupra modului de transmitere a bolii. Uneori s-a presupus că schizofrenia ar fi condiționată de o singură mutație cu transmitere dominantă (Boök, 1953). Karlsson (1964) a crezut inițial că tulburarea ar fi controlată de o mutație dominantă și de una recesivă, dar ulterior și-a schimbat părerea și a presupus că schizofrenia este expresia asocierii unei gene dominante principale cu o genă dominantă secundară.

Cei mai mulți geneticieni cred însă că schizofrenia ar fi condiționată poligenic (Gottesman, 1967; Shields și Slater, 1967; Kringlen, 1968). După toate probabilitățile această ipoteză pare cea mai plauzibilă.

Aspecte citogenetice

Schizofrenia nu este rezultatul unei anomalii cromozomiale. Purtătorii de anomalii gonozomiale au însă — uneori cel puțin — mai multe șanse de a deveni schizofrenici decît populația normală. Este vorba în primul rînd de femeile 47, XXX.

În cîteva serii selecționate frecvența acestor femei este ceva mai mare decît cea găsită la naștere (1,2‰). În alte serii însă frecvența era similară celei găsite printre nou-născuții fete.

Kaplan și Cotton (1968) au observat că frecvența mozaicurilor cromozomiale este mai mare printre femeile schizofrenice (0,4‰) decît în populația generală.

Relația dintre anomaliile cromozomiale și schizofrenie nu este cunoscută. Pentru profilaxia bolilor ereditare acest grup prezintă un interes deosebit. Deoarece, ipotetic, în aceste cazuri accidentul genetic ar putea fi independent de factorii care condiționează apariția schizofreniei, riscul de a face boala este neglijabil pentru urmași, cînd schizofrenicii sînt fertili, sau rudele apropiate ale bolnavilor.

*

Înainte de a discuta riscul empiric, merită subliniat riscul pe care îl are orice individ de a deveni schizofrenic. Astfel riscul general de morbiditate, posibilitatea ca un nou-născut să contracteze o tulburare dată, dacă trăiește pînă la o anumită vîrstă, în

Scanned with OKEN Scanner

cazul de față schizofrenie, dacă trăiește pînă la 70 de ani, este în Elveția de 2% pentru bărbați și de 3% pentru femei.

Riscul de a face schizofrenie depinde de mai mulți factori. Depinde mai întîi de vîrstă.

Riscul cumulativ trecut

Deoarece cele mai multe cazuri de schizofrenie apar la vîrste tinere, odată cu trecerea anilor scade și riscul îmbolnăvirii. Riscul cumulativ trecut arată șansele teoretice de a face boala la o vîrstă dată. În timp ce între 20—24 de ani riscul cumulativ trecut este 14,16, ceea ce înseamnă că orice individ mai are încă 85, 84 șanse de a face boala, la 80 de ani riscul cumulativ este 100 și riscul de a mai face boala este 0.

Iată acest risc, după Garonne (1962)

Tabelul 24

Riscul cumulativ trecut în schizofrenie

Vîrsta	Bărbați	Femei
0— 4	—	—
5— 9	0,04	—
10—14	0,26	0,17
15—19	3,93	2,49
20—24	14,16	8,70
25—29	28,25	17,60
30—34	42,27	28,41
35—39	54,91	40,11
40—44	65,75	51,57
45—49	73,95	62,20
50—54	80,47	72,41
55—59	86,23	80,70
60—64	90,47	88,27
65—69	93,32	93,34
70—74	95,21	96,67
75—79	97,96	98,76
80	100,00	100,00

Acest tabel are o valoare orientativă, deoarece se bazează pe frecvența diferitelor forme clinice de schizofrenie întîlnite în Geneva. Acolo predomină forma paranoidă care debutează în perioada de menopauză. În alte regiuni pot predomina alte forme, ceea ce modifică semnificativ riscul cumulativ trecut.

Scanned with OKEN Scanner

Rangul naşterii

Informaţiile sînt contradictorii. S-a afirmat că riscul de a face schizofrenie este mai mare fie pentru copiii din prima jumătate a fratriei, fie pentru cei din a doua jumătate. S-a afirmat de asemeni că nu există nici o relaţie între rangul naşterii şi risc. Aceste contradicţii sînt rezultatul volumului inegal al familiilor investigate. Dacă însă se studiază numai familiile cu copii mulţi, cel puţin patru, atunci se observă că cei mai mulţi schizofrenici fac parte dintre ultimii născuţi. Fenomenul este şi mai evident dacă fratria este constituită din cel puţin opt membri (Farina şi colab. 1963 ; Barry şi Barry, 1967). Fenomenul pare să dispară în familiile cu dimensiuni reduse.

Efectul rangului naşterii este influenţat de factori sociali şi de sex. În Anglia bărbaţii erau mai frecvent întîlniţi printre ultimii născuţi, iar femeile printre primii, în timp ce în Asia concentrarea era inversă. În Statele Unite efectele rangului sînt manifeste doar pentru bărbaţii născuţi în familii cu mulţi copii (Granville, Grossman, 1966 ; Hollingshead şi Redlich, 1958).

Barry şi Barry (1967) observă că efectul rangului naşterii este influenţat de factori sociali. Familiile mari, în care cazurile apar mai frecvent printre ultimii născuţi, au un status social mediu sau coborît. În familiile mici, avantajate social, riscul este mai mare pentru primul născut bărbat.

Interpretarea acestor observaţii este dificilă. În nici un caz nu există o relaţie directă.

Riscul empiric

Deoarece schizofrenia nu se transmite după nici unul dintre modelele clasice, aprecierea riscului se face empiric. Datele cunoscute pînă acum au fost sumarizate de Zerbin-Rüdin (1967).

Numai cîteva studii au urmărit riscul copiilor născuţi din doi părinţi schizofrenici. Allanen (1967) care a sumarizat aceste cercetări arată că aproximativ 40% dintre aceşti copii vor deveni schizofrenici. În cazul în care unul este schizofrenic, iar celălalt are un sindrom maniaco-depresiv riscul este de 8,4%. Tot Allanen sublinia că şi copiii născuţi din părinţi cu sindrom maniaco-depresiv au un risc important (12%) de a deveni schizofreni.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 25

Riscul empiric în schizofrenie pentru rudele schizofrenicilor (după Zerbin-Rüdin, 1967)

	Luxemburger 1959	Kallman 1946	Schulz 1952	Spogren 1957	Garonne 1962
Media	0,85	0,3—1,5	0,8	0,7—3,0	1,0
Soţ ; -ie	—	—	—	1,0	
Fraţi şi surori	10,8	4,5—11,7 (20*)	8—10	7—15	13,5 (28,5)*
Monozigoţi	—	68,3	—	—	—
Dizigoţi	—	14,9	—	—	—
Copii	16,4	8,3—9,7	14	7—16	17
Părinţi	—	7,1—9,3	5	5—10	7
Veri	1,8	2,6	1,3	2,0	—
Nepoţi-nepoate	1,8	1,4—3,9	1,7	3	—
Bunici	—	—	1,0	—	—
Copii cu doi părinţi schizofrenici	—	53,0	40,0	38—68	—

* cu un părinte schizofrenic

Riscul de a face schizofrenie în funcţie de sex

În familiile în care unul dintre părinţi are schizofrenie, riscul copiilor pare să depindă şi de sex.

Este aproape unanim acceptat că fetele au un risc mai mare decît băieţii.

Tabelul 26

Riscul apariţiei schizofreniei în funcţie de sex

Risc băieţi %	Risc fete %	Autor
9,7	12,3	Oppler, 1932
14	18	Kallman, 1958
7,6	11,2	Reisby, 1967

Se pare astfel, că în aprecierea riscului trebuie ţinut seama de sexul copiilor. Diferenţa nu este foarte mare, dar nu este neglijabilă.

Mitsuda (1967) a observat apoi că schizofrenicii apar mai frecvent în familii în care există alte cazuri de tulburări psihice

Scanned with OKEN Scanner

Pornind de la această observaţie a calculat riscul apariţiei schizofreniei în funcţie de tulburările psihice întîlnite în familie. Riscul este 0 cînd în familie există cazuri de histerie, de neurastenie, de depersonalizare sau bolnavi cu reacţii depresive. Riscul creşte la 1,7% cînd există bolnavi cu stări obsesionale şi la 9,3% cînd există bolnavi cu tulburări de hipersensibilitate. În total riscul schizofreniei printre rudele unui bolnav cu diferite tulburări psihice este 1,23%. El este ceva mai mare pentru fraţii sau surorile acestor bolnavi: 1,34%.

În acelaşi timp însă copii născuţi din părinţi schizofrenici fac frecvent alte tulburări psihice (neschizofrenice).

Schizofrenie şi selecţie naturală

Deoarece schizofrenicii au mai puţini copii decît populaţia generală, frecvenţa genei sau genelor anormale şi implicit a tulburării ar trebui să scadă. Cu toate acestea frecvenţa tulburării este mare. Pentru a explica acest fenomen sînt posibile două ipoteze:

— în fiecare generaţie apare un număr important de noi mutaţii;

— heterozigoţii au un avantaj selectiv

Prima ipoteză este imposibilă.

Huxley şi colab., 1964, au avansat ipoteza că heterozigoţii genei pentru schizofrenie sînt mai rezistenţi faţă de stressurile endocrine şi fiziologice. Tot ei credeau că mame purtătoare au un sentiment de protecţie faţă de copii mai dezvoltat decît mamele normale. Ca atare, purtătorii vor avea mai mulţi copii şi astfel frecvenţa genei se va menţine la un nivel ridicat.

Ipoteza n-a fost acceptată. Huxley şi colab., au pornit de la premisa că tulburarea este condiţionată de o mutaţie recesivă în stare homozigotă, ipoteză care nu pare improbabilă, dar care n-a fost demonstrată. Apoi schizofrenia sub raport genetic ar putea fi condiţionată de mutaţii independente.

Se pare însă, în lipsa altei explicaţii mai bune, că selecţia naturală a avantajat heterozigoţii, indiferent de natura avantajului.

Psihozele afective

Apare din ce în ce mai probabilă ipoteza că psihozele afective pot fi separate clinic şi genetic în două grupe: una caracterizată prin prezenţa tulburărilor maniace şi depresive (bipolară)

Scanned with OKEN Scanner

și una în care apar numai tulburări depresive recurente (Perris). Presupunerea este susținută de cercetările făcute în familiile probanzilor. S-a observat astfel, că rudele probanzilor au în general același tip de psihoză, uni- sau bipolară, ca și probandul. Perris (1966) a studiat rudele a 138 de bolnavi cu psihoză afectivă bipolară și a observat că 58 aveau aceeași psihoză și numai 3 aveau forma unipolară. Printre rudele bolnavilor cu psihoză unipolară (139 de cazuri), 44 aveau forma unipolară și numai 2 forma bipolară.

Leonhard a observat, la rîndul lui, că tulburările afective sînt mai frecvente în familiile probanzilor cu psihoză bipolară decît în ale celor cu psihoză unipolară.

Dacă va deveni cert că este așa, atunci datele mai vechi ale geneticii devin inutilizabile pentru aprecierea riscului recurenței.

Frecvență

Incidența psihozei maniaco-depresive în populație pare să fie de 0,6—0,8% (Stenstedt, 1952). Nu se știe însă care este frecvența psihozei bipolare și a celei unipolare.

Vîrsta de apariție

Psihoza bipolară debutează mai devreme în medie la 33,6 ani la bărbați și la 28,9 ani la femei decît psihoza unipolară 48,6 la bărbați și 38,8 ani la femei (Perris, 1966).

Concentrarea familială

Perris (1966) a observat că frecvența cazurilor familiale este mare. Valorile găsite vor fi prezentate ulterior.

Winokur (1970) a divizat, arbitrar, în două grupe o serie constituită din 426 de bolnavi cu tulburări afective, un grup în care tulburarea a putut fi urmărită de-a lungul a două generații-urmași și un grup în care tulburarea era prezentă doar într-o singură generație. În primul grup se găseau aproximativ 50% dintre bolnavii cu psihoză bipolară. În același grup nu intrau decît 25% dintre bolnavii cu psihoză unipolară.

Tot Winokur a observat că în familiile în care tatăl era proband și el avea o psihoză unipolară există un număr aproape egal de băieți afectați și de fete anormale. Dacă mama era afectată, ea avea un număr de băieți afectați mai mic decît cel aștep-

Scanned with OKEN Scanner

tat. Dacă tatăl avea o psihoză bipolară el nu avea aproape niciodată, băieți afectați, în timp ce mama cu aceeași afecțiune avea un număr egal de băieți și de fete afectate.

Modul de transmitere

Ca și în cazul schizofreniei, s-a presupus inițial că sindromul maniaco-depresiv ar fi rezultatul mutației unei singure gene cu transmitere dominantă sau recesivă.

Recent Winokur (1970) a formulat ipoteza că psihoza bipolară ar fi condiționată de o mutație dominantă legată de sex. Argumentele lui nu sînt convingătoare și de aceea pînă la stabilirea unei concluzii certe, cea mai prudentă soluție este să admitem că cele două tulburări se transmit poligenic și să folosim pentru profilaxie riscul empiric.

Riscul empiric

Perris (1966) a calculat riscul recurenței pentru fiecare dintre cele două psihoze.

Tabelul 27

Riscul morbidității psihozelor printre rudele probanzilor bipolari

Afecțiunea	Ruda	Riscul morbidității, la %
Psihoză bipolară	Părinți	12,8±2,2
	Frați și surori	20,7±2,6
	Copii	7,7±3,3
	Total	16,3±1,5
Psihoza unipolară	Părinți	2,2±1,0
	Frați și surori	0,5±0,4
	Copii	—
	Total	0,8±0,4
Schizofrenie	Părinți	0,9±0,6
	Frați și surori	1,9±0,7
	Copii	—
	Total	1,6±0,5

Scanned with OKEN Scanner

În familiile probanzilor cu psihoza maniaco-depresivă, riscul recurent psihozei unilaterale și mai ales schizofreniei este destul de mic. Printre rudele probanzilor cu psihoză unilaterală riscul morbidității pentru psihoza bipolară sau schizofrenie este de asemeni mic (Tabelul 28).

Tabelul 28

Riscul morbidității psihozelor printre rudele probanzilor unipolari

Afecțiunea	Ruda	Riscul morbidității
Psihoză bipolară	Părinți	1,1±0,7
	Frați și surori	0,4±0,3
	Copii	—
	Total	0,5±0,3
Psihoză unipolară	Părinți	12,4±2,2
	Frați și surori	12,6±1,7
	Copii	2,6±1,4
	Total	10,6±1,2
Schizofrenie	Părinți	—
	Frați și surori	5,1±1,3
	Copii	1,8±1,4
	Total	3,2±0,7

Se pare totuși, că riscul morbidității este influențat și de alți factori, printre care și de investigarea personală a familiei. Acest tip de cercetare permite identificarea corectă a unui mare număr de bolnavi. Făcînd o asemenea cercetare printre membrii familiilor probanzilor cu psihoză bipolară, Winokur (1970) a observat că riscul morbidității este mult mai mare decît cel găsit de Perris (1966). Astfel, riscul morbidității este 41% pentru părinți și de 49% pentru frații și surorile probanzilor.

Deoarece nu este sigură încă existența independentă a celor două sindroame, am adăugat și un tabel cu riscul empiric printre rudele bolnavilor cu sindrom maniaco-depresiv, considerat ca o entitate.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 29

Riscul empiric pentru rudele probanzilor cu psihoză maniaco-depresivă (după Zerbin-Ruedin, 1967)

Gradul de rudenie	Numărul de rude afectate, %	Observaţii
Fraţi şi surori	între 2,7—23% de obicei 10%	Riscul este crescut dacă unul dintre părinţi este afectat
Semi-fraţi sau semi-surori	1,4—16,7%	Sînt şi cazuri dubioase hipersensibile
Părinţi	3,4—23,4 obişnuit 10%	
Copii	6,4—24,1 obişnuit 10%	puţin material
Nepoţi	1,9—3,3%	
Veri	1,2%	
Unchi şi mătuşi	4,2%	

Psihozele afective ca şi schizofrenia de altminteri rămîn printre marile necunoscute ale medicinii. Nu ne rămîne decît să credem că într-un viitor poate nu prea îndepărtat din aceste grupuri polimorfe se vor izola entităţi cert condiţionate genetic, aşa cum s-a întîmplat şi cu înapoierea mentală şi că va rămîne un mic grup condiţionat poligenic, care de acord cu Morton (1967) „va sfida orice analiză“ (cel puţin pentru cîtva timp).

ÎNAPOIEREA MENTALĂ

Înainte de a discuta deficienţa mentală, vom încerca să conturăm, în lumina datelor actuale, măsura în care inteligenţa este rezultatul eredităţii şi al mediului. În acest fel, vom putea aprecia mai clar o parte, nu neglijabilă, dintre înapoierile mentale cu origină incertă.

Este sigur că inteligenţa este condiţionată poligenic şi ca atare că nu se supune legilor mendeleene.

Este, de asemenea, sigur că dezvoltarea ei implică un coeficient mezologic important.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul eredității a fost studiat prin compararea coeficientului de inteligență la rude apropiate și îndeosebi la gemeni crescuți în același mediu și în medii deosebite.

Erlenmeyer-Kimling și Jarvik (1963) au sumarizat cele mai mari cercetări efectuate pînă acum 10 ani. Concluziile sînt clar redate în graficul care urmează (fig. 13). Rezultă, evident, că paralel cu creșterea relației biologice crește și corelația. Cea mai mică co-

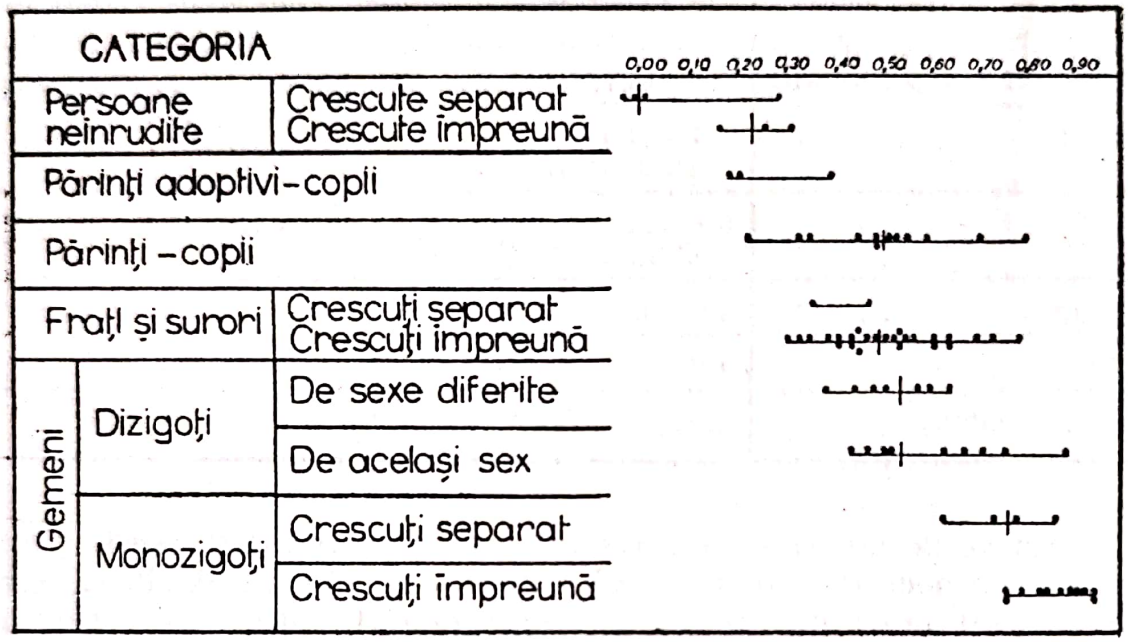


Fig. 13. Corelații între C.I. ale grupelor de indivizi înrudiți genetic de la grad 0 la înrudire completă. Punctele reprezintă corelațiile studiilor unice; liniile arată valorile; mediana este reprezentată de linii scurte, verticale (Erlenmeyer-Kimling și Jarvik, 1963).

relație apare între copiii adoptați și părinții lor adoptivi, iar cea mai mare între gemenii monozigoți crescuți împreună. S-a observat, de asemenea, și acesta este un fapt care subliniază semnificația eredității, că coeficientul de inteligență al copiilor adoptați este mai aproape de cel al părinților naturali decît de cel al părinților adoptivi, indiferent de coeficientul de inteligență al noilor părinți.

Aceste cercetări sugerează două concluzii:

— părinții cu un coeficient de inteligență mare au mai multe șanse de a avea copii cu un coeficient de inteligență similar;

— părinții cu un coeficient de inteligență mic au mai multe șanse de a avea copii cu inteligență mică.

Este imposibil de spus însă, cît de mare este participarea eredității. Jensen (1969), într-o lucrare care a fost primită cu multe

Scanned with OKEN Scanner

rezerve, ajungea la concluzia că 80% din coeficientul de inteligență se datorește eredității și numai 20% mediului. Se pare că rolul eredității a fost însă supraapreciat. Oricum el rămîne important.

Înapoierea mentală

Înapoierea mentală constituie una dintre problemele majore ale medicinii. Multe dintre datele cunoscute pînă acum sugerează că 2—3% dintre toți nou-născuții vor fi deficienți mentali. Se pare totuși, că acest procent este mult mai mic decît cel real. Cotte și colab. (1968) afirmau că 3,45—5,8% dintre copiii mai multor țări sînt encefalopați. În izolate, în condiții particulare procentul este mai mare. Cea mai mare parte au un deficit moderat, similar cu inteligența unui copil de 12 ani (3% în SUA), 0,3% au un coeficient de inteligență la fel de mare ca al copiilor de 7 ani și numai 0,1% au o înapoiere mentală profundă.

Înapoierea mentală este un grup heterogen. Unele cazuri sînt condiționate genetic, altele mezologic — leziuni cerebrale, după infecții virotice, incompatibilitate maternă fetală de Rh, traumatisme etc. După Bolea și Baldassarr (1966), 60% dintre înapoierile mintale sînt progenetice. Circulă însă și părerea că toate encefalopatiile sînt expresia unei erori înnăscute de metabolism (Fontes, 1966). Janet a ajuns la concluzia că 21% dintre encefalopatii sînt datorite unei dismetabolii. S-ar putea ca acesta să fie procentul cel mai apropiat de realitate. Marea grupă a deficiențelor mentale este, de obicei, împărțită în două: înapoiere mentală gravă cu coeficient de inteligență sub 50 și înapoiere mentală moderată cu coeficient de inteligență cuprins între 50 și limita inferioară a variației normale, de obicei 70.

Înapoierea mentală poate fi condiționată:

— de o anomalie cromozomială;
— de o mutație genică;
— poligenic;

sau poate avea origină necunoscută.

Anomaliile autozomale

Ca o regulă generală, aberațiile autozomale neechilibrate duc la apariția unui deficit mental grav. Tabelul care urmează ilustrează foarte clar acest fapt (după Moor, 1970). Multe dintre aceste aberații sînt letale, așa încît importanța lor practică este relativ redusă, dacă se face abstracție de sindromul Down.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 30

C. I. mediu în aberaţiile autozomale prin exces şi prin deficit de material genetic (după Moor, 1970)

	Exces		Deficit	
	Nr. cazuri	C.I. mediu	Nr. cazuri	C.I. mediu
Cromozom 1 în formă de inel			1	48
Deleţia braţelor scurte ale cromozomului 5			27	38,9
Trisomie parţială a cromozomului 5	4	37,5		
Trisomie C	2	53		
Trisomie parţială C	9	51		
Deleţia braţelor scurte ale unui cromozom C			1	40
Cromozom C în formă de inel			1	60
Trisomie parţială	3	35		
Trisomie D	3	18		
Cromozom D în formă de inel			5	39
Deleţia braţelor scurte ale unuia dintre cromozomii D			1	57
Trisomie E	5	18—20		
Trisomia parţială E	3	63,5		
Izocromozom 18	1	25		
Cromozom E în inel			9	47
Deleţia braţelor scurte ale cromozomului 18			17	52
Delaţia braţelor lungi ale cromozomului 18			7	46,3
Trisomia 21	34	39,7		
Trisomie parţială 21	9	62,6		
Monosomie parţială 21			4	39
Monosomie 21			1	62
Cromozom 5 în inel			1	54

Frecvenţa aberaţiilor autozomale printre copii înapoiaţi mental este condiţionată în primul rînd de gravitatea deficitului psihic. În institutele pentru debili mentali severi, frecvenţa copiilor cu anomalii autozomale este de 10—25%. Majoritatea au sindrom Down. Dussault şi colab., (1971), de pildă, au studiat 440 de copii, 20% dintre ei aveau trizomie 21. Într-o altă investigaţie făcută în Jamaica, printre 88 de copii cu deficit mental mediu şi sever, s-au găsit 18 (22%) copii cu sindrom Down (Thorburn şi Martin, 1971), iar într-o serie constituită din 45 de copii al căror grad de

Scanned with OKEN Scanner

înapoiere mentală nu este menționat s-au găsit 8 (17,7%) copii cu același sindrom (Walter și colab. 1971).

S-a studiat relația dintre numărul liniilor anormale și intensitatea deficitului mental și s-a stabilit că în general, deficitul mental este mai accentuat la copiii care au o singură linie celulară. La copii cu deficit moderat, frecvența liniei normale este mai mare de 50% (tabelul 31).

S-a observat că înapoierea mentală este mai gravă la purtătorii unui cromozom suplimentar decît la cei care au doar o trizomie parțială. Apoi Moor, (1970) afirma că intensitatea înapoierii mentale este condiționată și de cromozomul suplimentar. Astfel, în trizomiile D și E deficitul este mai accentuat decît în trizomiile C și 21. În sindromul de deleție al brațelor scurte ale cromozomului 5 înapoierea mentală este similară celei observate la copii cu sindrom Down.

Tabelul 31

Comparația C.I. mediu în aberațiile autouzomale cu cariotip uniform și mozaicurile cu linii patologice de același tip (după Moor, 1970)

	Cariotipuri uniforme		Mozaicuri	
	C.I. mediu	Nr. cazuri	C.I. mediu	Nr. cazuri
Deleția brațelor scurte ale cromozomului 5	37,5	27	50	1
Trisomii C	53	2	49	5
Trisomie D	18	3	40,5	2
Trisomie parțială D	35	3	84	1
Cromozom D în inel	39	5	30	2
Deleția brațelor scurte ale cromozomului 18	52	17	75	1
Deleția brațelor lungi ale cromozomului 18	46,3	6	77	2
Trisomie 21	39,7	34	61,2	25
Trisomie parțială G	62,6	9	70,5	2

Anomaliile cromozomilor de sex

Incidența medie a nou-născuților băieți cromatin pozitiv este 2,06‰ (Milcu, Jost, Maximilian, 1972). În serii selecționate constituite din înapoiați mintal, incidența este mult mai mare : 9,12%, adică de 4—5 ori superioară celei întîlnite printre nou-născuți. Acest fapt demonstrează că la bărbați există o asociație între prezența unui X suplimentar și deficitul mental.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă însă, se ia în consideraţie coeficientul de inteligenţă, atunci se observă existenţa unei relaţii între gradul de înapoiere mentală şi incidenţa anomaliilor gonozomiale. Cele mai puţine anomalii cromozomiale (0,2%) sînt observate printre bărbaţii cu deficit mental important, cu coeficientul de inteligenţă 20 sau mai puţin şi cele mai multe — 1,5% — printre bolnavii cu un indice de inteligenţă peste 50. În grupa cu coeficient de inteligenţă cuprins între 20 şi 50 frecvenţa bărbaţilor cromatin-pozitiv este de 0,9%. Printre deficienţii mental cu tulburări de comportament, incidenţa bărbaţilor cromatin-pozitivi este de aproximativ 2%, sau chiar ceva mai mult.

Este încă puţin cunoscut coeficientul de inteligenţă al bărbaţilor YY. Moor (1967) pe baza datelor cunoscute în literatură, ajungea la concluzia că 50% au inteligenţă normală, 18% au inteligenţă situată la limita inferioară a normalului, iar 32% au inteligenţă deficitară.

Este cert însă că frecvenţa bărbaţilor YY este semnificativ mai mare printre înapoiaţii mental decît printre nou-născuţi. De pildă în seria lui Aitken şi colab. (1971), 2,1% erau dublu-masculi.

Incidenţa anomaliilor cromatinei sexuale printre femeile handicapate mental este mică, rareori depăşeşte 1%. Ea este însă semnificativ mai mare decît la naştere. Coeficientul de inteligenţă mediu al femeilor 45, X este 95. S-a sugerat însă că numărul femeilor cu sindrom Turner cu coeficient de inteligenţă 75—80 este mai mare decît cel aşteptat teoretic (Moor, 1969).

Femeile 47, XXX sînt mult mai frecvent handicapate mental decît femeile 45, X. În timp ce numai 0,87‰ dintre fetiţele nounăscute au doi corpusculi cromatinieni 4,1% dintre femeile înapoiate mental au un cromozom de sex X suplimentar.

Înapoierea mintală este variată. Se admite că jumătate dintre femeile 47, XXX au un deficit marcat şi alte 30% cu deficit mediu. Ca atare numai 20% au un coeficient de inteligenţă normal.

Femeile cu 4 cromozomi X ca şi cele cu 5 cromozomi X au aproape întotdeauna o gravă dificienţă mentală.

Comparînd consecinţele clinice ale excesului de cromozomi X la bărbaţi şi la femei s-a ajuns la concluzia că există un raport direct între înapoierea mentală şi numărul gonozomilor X, deficitul mintal creşte paralel cu numărul cromozomilor. Dar la acelaşi număr de cromozomi X deficitul creşte în funcţie de numărul cromozomilor Y. Cu alte cuvinte, un bărbat cu doi cromozomi Y va avea un coeficient de inteligenţă mai mic decît un bărbat cu un

Scanned with OKEN Scanner

singur Y, iar acesta mai mic decît o femeie cu același număr de cromozomi X (Moor, 1972).

Această corelație este ilustrată de tabelul care urmează.

Tabelul 32

Coeficientul de inteligență în funcție de numărul și natura cromozomilor de sex (după Moor, 1972)

Numărul cromozomilor X	Cariotip	Valorile medii ale C.I. în funcție de numărul și natura gonozomilor				
		45	46	47	48	49
X	45,X 46,XY 47,XYY 48,XYYY	95	100	84,9	80	
XX	46,XX 47,XXY 48,XXYY 49,XXYY		100	81,6	63,7	51
XXX	47,XXX 48,XXXY 49,XXXYY			53,3*	55,7	45
XXXX	48,XXXX 49,XXXXY				52,6	34,5
XXXXX	49,XXXXX					47,5

* Această cifră este falsă, deoarece majoritatea femeilor cu inteligență clinic normală nu au fost testate, în timp ce aproape toate femeile testate au fost depistate în serviciile de debili mentali.

Înapoierea mentală condiționată de o singură genă

Pînă în 1969, se cunoșteau 1545 de boli ereditare condiționate de o singură mutație genică (McKusick, 1969). De atunci numărul lor a crescut.

Lindzey și colab. (1971) au analizat Catalogul bolilor ereditare și au găsit 134 de tulburări care au printre alte simptome și înapoiere mentală. Aceste boli sînt condiționate de mutații dominante și recesive autozomale și legate de sex. Frecvența lor este inegală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 33

Bolile ereditare cu înapoiere mentală asociată

Modul de transmitere	Nr. boli	Procent*
Dominant autozomal	7	1
Recesiv autozomal	112	18
Legate de sex	16	13

* Procentul este calculat față de totalul bolilor incluse în grupa respectivă în „Mendelian Inheritance in Man".

Această distribuție inegală nu este întîmplătoare. După McKusick, genele recesive condiționează în mod obișnuit sinteza enzimelor, în timp ce genele dominante controlează sinteza proteinelor structurale.

Tabelul 34

Tulburări ereditare asociate frecvent cu deficit mental

Dominante autozomale

Neurofibromatoza
Tuberoza scleroasă
Preudohipoparatiroidism
Acrocefalosindactilia

Recesive autozomale

Aciduria arginosuccinică
Citrulinuria
Fenilketonuria
Hiperglicinemia
Cistationuria
Boala Hartnup
Boala Joseph
Galactozemia
Acidemia izovalerică
Hipervalinemia
Histidinemia
Homocistinuria
Boala Tay-Schs

Boala Niemann-Pick
Boala Gaucher
Hiperprolinemia
Hidroxiprolinemia
Triptofanemia
Hiperlisinemia
Tirozinoza
Leucodistrofia metacromatică

Legate de X

Diabetul insipid nefrogen
Sindromul oculo-cerebro-renal
Hiperuricemia
Sindromul Hunter

Scanned with OKEN Scanner

În mod excepțional, copiii handicapați mental pot proveni din mame cu fenilketonurie clinică sau inaparentă. Nu se știe încă de ce un număr de femei cu fenilketonurie au inteligență normală. Ele se căsătoresc, dar la fel ca și mamele cu fenilketonurie clinică, tratate discontinuu, nasc copii înapoiați mental. În asemenea cazuri, fenilalanina lezează sistemul nervos central.

Înapoierea mentală de origine necunoscută

Este sigur că acest grup este polimorf, unele cazuri sînt mezologice, altele sînt condiționate monogenic, dar imposibil încă de detectat și o parte, probabil importantă, este condiționată poligenic.

Acest grup poate fi divizat în două: un subgrup cu deficit mental moderat, care include 85—90% dintre înapoiații mentali de origină necunoscută și un subgrup, cu deficit mintal grav, care cuprinde restul de înapoiați mentăli.

Prima dintre cele două subgrupe pare să fie condiționată, uneori cel puțin poligenic. Acești copii provin deseori din familii mai puțin favorizate social, cu educație limitată. Concentrația familială este destul de mare.

Copiii cu deficit important, prezintă relativ frecvent diferite malformații somatice. Aproape întotdeauna sînt cazuri sporadice. În absența unei explicații clare se incriminează traumatismele la naștere sau leziunile post-infecțioase. Dar chiar cînd asemenea antecedente există nu se știe dacă nu cumva sînt coincidențe.

Morton (1962) a adus cîteva argumente în sprijinul ipotezei că aceste cazuri reclamă un coeficient genetic oarecare:

— concordanța este mai mare printre monozigoți decît printre dizigoți;

— riscul fraților și surorilor este mai mare decît riscul populației generale;

— consanguinitatea este ceva mai mare decît cea întîlnită în populația generală.

În fața unui copil înapoiat mental părinții pun stereotip două întrebări: dacă nivelul inteligenței va crește și copilul va deveni independent social și dacă tulburarea poate reapare.

La prima întrebare se poate răspunde, în cazul în care origina tulburării este cunoscută. În tabelele date anterior am menționat coeficientul de inteligență al copiilor cu aberații autozomale.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul, în asemenea cazuri, este nefavorabil. Copilul va fi toată viața dependent social. Mult mai dificil este răspunsul în cazul bolilor condiționate de o mutație genică sau poligenic. Este sigur că de foarte multe ori nivelul mental va rămîne sub medie. Este hazardat însă să avansăm o limită.

Aprecierea riscului este condiționată de origina înapoierii mentale. În cazurile genetice, riscul este determinat de modul de transmitere al mutației.

Dar de cele mai multe ori origina tulburării rămîne obscură. În asemenea circumstanțe, eliminînd sindromul Down, al cărui diagnostic nu ridică, de obicei, greutăți deosebite, se folosește riscul empiric.

El a fost calculat de mai multe ori. Penrose (1932) ajungea la concluzia că riscul este condiționat de gradul de deficit mental. Riscul este 1 : 5 cînd C.I. este peste 50 și 1 : 22 cînd C.I. este sub 50.

Brugger (1939) dă un risc global de 1 : 7. Deși aceste cifre sînt încă utilizate, uneori noi folosim datele lui Turner și Collins (1971), sumarizate în tabelul care urmează (ei n-au exclus din grupa cercetată decît cazurile certe de sindrom Down).

Tabelul 35

Riscul recurenței în înapoierea mintală

Grad de înapoiere	Bărbați	Femei
Cazuri limită ; C.I. : 68—85	1 : 21	1 : 49
Înapoiere redusă : C.I. : 52—67	1 : 15	1 : 27
Înapoiere moderată : C.I. : 36—51	1 : 11	1 : 22
Înapoiere severă : C.I. : 20—35	1 : 18	1 : 26
Înapoiere profundă : C.I. sub 20	1 : 32	1 : 24

Așa cum remarcam mai înainte și așa cum se vede din tabelul prezentat, riscul recurenței înapoierilor mentale grave este destul de mic. De altminteri, 88% dintre cazuri sînt sporadice și numai 12% familiale. În aceste cazuri riscul repartiției este în funcție și de volumul fratriei.

Scanned with OKEN Scanner

În fratriile în care unul dintre copii este afectat și unul este normal, riscul nașterii unui nou copil anormal este de 3%. Riscul scade la 2% cînd alături de un copil anormal există 2—3 copii normali și la 1% cînd numărul copiilor normali este de cinci.

EPILEPSIA

Epilepsia este extrem de frecventă: 2—5‰ sau chiar mai mult. Prin frecvență și prin gravitate pune numeroase probleme, cu adînci implicații sociale, etice, economice. În ciuda unor progrese remarcabile, care au elucidat cîteva aspecte fundamentale ale activității creierului, mecanismele intime ale epilepsiei rămîn neclare, după cum neclar este și rolul eredității în geneza epilepsiei umane.

Clasificarea epilepsiilor rămîne o problemă nerezolvată. Așa cum remarca Hess (1972) „diversitatea epilepsiilor este atît de mare încît nu se va ajunge niciodată la o clasificație perfectă, care să satisfacă toate nevoile și care să îmbrățișeze toate cazurile". În prezent este admisă următoarea clasificare (vezi Hess, 1972):

I Epilepsii generalizate

1. Epilepsii generalizate primare (esențiale, fără o etiologie precisă;
2. Epilepsii generalizate secundare (simptomatice) condiționate de cele mai multe ori de afecții cerebrale difuze sau multifocale.

II. Epilepsii parțiale (focale), determinate deseori de leziuni organice.

III. Epilepsii neclasificabile, în care sînt incluse epilepsiile nou-născutului și copilului mic.

Fiecare din aceste categorii este subdivizată în mai multe forme.

Este evident că ereditatea intervine îndeosebi în epilepsiile esențiale. Dar multe dintre datele de care dispunem sînt rezultatul unor cercetări mai vechi, efectuate pe serii de epileptici în care nu s-a operat nici o diferențiere etiologică. Ca atare, informațiile de care dispune geneticianul au o valoare particulară relativ redusă.

Nu încape însă, nici o îndoială că la șoareci tendința la convulsii este condiționată genetic. Ounstedt (1971) afirmă că epilep-

Scanned with OKEN Scanner

sia poate fi indusă la toţi oamenii. Nu toţi firește fac tulburarea, deoarece fiecare individ are o structură genetică particulară. Se adaugă ca un factor suplimentar şi intervenţia unor factori din mediu favorizanţi.

Factorii de mediu

Se pare că factorii de mediu favorizează apariţia tulburării. Date ceva mai vechi şi nu întotdeauna bine verificate sugerau că epilepsia este mai frecventă în grupele sociale defavorizate. Condiţii prezente în mediul familial — carenţele alimentare şi igienice — favorizează infecţiile şi intoxicaţiile grave cu tropism nervos şi comiţialitate. S-a presupus de asemeni că mulţi dintre copiii afectaţi provin din părinţi luetici, insuficient trataţi sau din părinţi cu tuberculoză. De asemeni etilismul, alături de sifilis, a fost ades incriminat în etiologia epilepsiei. Observaţiile trebuie acceptate cu rezerve.

Rolul factorilor ereditari

Studii gemelologice. Cercetarea gemenilor a arătat că ereditatea pare să joace un rol important în apariţia epilepsiei. Cea mai mare cercetare făcută pînă acum aparţine lui Conrad (1940). Concluziile cercetării lui sînt sumarizate în tabelul care urmează.

Tabelul 36

Concordanţa la gemenii cu epilepsie

	Concordanţi		Discordanţi	
	Nr.	%	Nr.	%
Gemeni monozigoţi	20	66,6	10	33,3
Gemeni dizigoţi	4	3,1	126	96,9

Dacă însă în serie rămîn numai cazurile cu etiologie necunoscută, atunci concordanţa la monozigoţi creşte la 86,3%

Ulterior, Lennox şi colab., 1951, au urmărit modificările electroencefalografice în cuplurile în care cel puţin unul dintre gemeni avea epilepsie. Şi ei au confirmat existenţa unei concordanţe remarcabile, 84%, la monozigoţi. La dizigoţi concordanţa era semnificativ mai mică: 10%. Chiar şi în cazurile în care epilepsia era atri-

Scanned with OKEN Scanner

buită unei leziuni cerebrale, concordanţa era mai mare la monozigoţi: 17% decît la dizigoţi, 8%.

După datele lui Metrakos (1961) şi cele ale lui Branoni (1962) concordanţa urcă la monozigoţi pînă la 60—91%. La dizigoţi este mult mai mică: 10% în seria lui Metrokos şi 50% în cea a lui Branoni.

Aproape în toate cazurile gemenii monozigoţi au aceeaşi formă clinică, aceeaşi frecvenţă a atacurilor. În 2/3 din cazuri boala a început la aceeaşi vîrstă.

Concentrarea familială

Studiul familial nu reuşeşte decît rareori să descopere toate cazurile de epilepsie. Unele dintre ele sînt ignorate, altele nemenţionate de rudele probandului. De aceea concentrarea familială pare să fie semnificativ mai mare decît cea întîlnită în literatură. Dar şi aceste informaţii sînt contradictorii. În cercetările ceva mai vechi, incidenţa cazurilor familiale oscila în aproape toate seriile între 8 şi 50% (Kreindler şi colab., 1960). O singură cercetare, cea a lui Lennox (1951) a ajuns la concluzia că incidenţa familială este mică: 3,6% în epilepsia idiopatică şi de numai 1,8% în epilepsia simptomatică.

Kimball şi Hersh (1955) au trecut însă peste această dificultate. Ei au studiat copii dintr-o şcoală specială. Părinţii ştiau că şcoala nu primea decît copii cu epilepsie şi ca atare [au] cooperat eficient.

Aşa cum au sugerat toate cercetările anterioare, concentrarea familială este mare: 13,5% (105/776) dintre fraţii şi surorile probandului erau afectaţi, cînd unul dintre părinţi avea epilepsie şi numai 9,5% cînd părinţii erau indemni. Numărul părinţilor cu aceeaşi tulburare era foarte mare: 57,6%.

După toate probabilităţile, numărul fraţilor şi surorilor afectate era mult mai mare, deoarece nu s-a făcut corecţia de vîrstă. În această cercetare nu s-au diferenţiat formele „idiopatice", de cele „lezionale".

În seria lui Kreindler şi colab., (1960), 13,3% dintre copiii cu epilepsie aveau încă o rudă apropiată sau îndepărtată cu aceeaşi afecţiune.

Alături de studiile clinice, investigările electroencefalografice au arătat că frecvenţa disritmiilor este semnificativ mai mare printre rudele bolnavilor decît în seriile martor. Procentul a variat

Scanned with OKEN Scanner

între 32 și 50% (Delaveleye, 1969). De pildă Lennox a studiat comparativ modificările EEG la părinții epilepticilor și la părinții unui grup de control. Rezultatele au fost următoarele (tabel 37).

Tabelul 37

Distrimii EEG la părinții epilepticilor și la părinții unui grup de control

	Disritmii	Traseu EEG suspect	Traseu EEG normal
Părinții epilepticilor	60%	8%	32%
Părinții grupului de control	10%	6%	84%

Există deci o concentrare netă de perturbări EEG la primul grup. Dar interpretarea traseului EEG diferă larg de la un autor la altul, astfel că modificările electroencefalografice nu pot să fie o dovadă a predispoziției ereditare.

Pentru a aprecia corect riscul recurenței este mult mai important studiul genetic al fiecărei forme clinice.

I. Epilepsiile

1. Epilepsiile primare sau esențiale. Se împart la rîndul lor în două forme: epilepsii primare cu evoluție gravă și epilepsii primare cu evoluția benignă.

Epilepsiile generalizate primare cu evoluție gravă.

În această categorie, a epilepsiilor grave, ereditatea este cel mai des incriminată. După Penfield și Jasper, 1954, ereditatea intervine numai în aceste forme de epilepsie. Se mai numesc epilepsii centrencefalice deoarece substratul lezional este alterarea difuză a mecanismelor de reglare a activității cerebrale.

Epilepsia generalizată centrencefalică cuprinde:

a) Crizele convulsive generalizate fără aură (sindromul Grand Mal);

b) Absențele, însoțite sau nu, de ușoare tulburări motorii (sindromul Petit Mal);

c) Accesele sincopale sau stuporoase.

Dintre toate aceste forme, crizele convulsive generalizate au cea mai mare concentrare familială.

Eisner și colab. (1960) au studiat 18 perechi de gemeni monozigoți care prezentau convulsii de tipul: crize convulsive genera-

Scanned with OKEN Scanner

lizate (9 perechi), crize convulsive generalizate și absențe (5 perechi), crize convulsive generalizate și crize psihomotorii (o pereche), numai crize psihomotorii (o pereche), crize akinetice (2 perechi). În această observație principalul sindrom concordant este Grand Mal. De altfel, această criză majoră este cea mai frecventă și cea mai impresionantă dintre toate formele de epilepsie.

La rezultate similare au ajuns și Gedda-Tatarelli (1971). Ei au studiat 22 de cupluri monozigote și 4 dizigote cu epilepsie generalizată idiopatică. Concordanța printre monozigoți era 84,6% în timp ce printre dizigoți era de numai 16,4%.

Concentrarea familială este destul de mare. Metrakos și Metrakos (1961) au studiat copiii cu epilepsie centrencefalică, fără nici o altă tulburare neurologică: 13% dintre părinții și 13% dintre frații și surorile probanzilor aveau epilepsie. În seria de control frecvența era de 1,3% și respectiv 4,7%. În formele de tip absență, concordanța bolii la gemenii univitelini este mai rar întîlnită. Inouyé (1960) a studiat 7 perechi de gemeni monozigoți cu crize convulsive generalizate și numai o singură pereche cu absențe. Atunci cînd absențele se asociază crizelor convulsive generalizate, concordanța monozigoților crește evident.

După unii autori, sindroamele de Grand Mal și de Petit Mal ar fi două forme de exprimare a aceleeași tulburări. Absențele, mai puțin impresionante, spre deosebire de crizele generalizate, pot fi de multe ori ignorate.

În accesele sincopale sau stuporoase observațiile familiale sînt rare: din 188 părinți, numai 12 (9 mame și 3 tați) prezentau accese sincopale ca și copiii lor. S-au citat de asemeni două perechi de gemeni monozigoți concordante (Delaveleye, 1969).

Epilepsii generalizate primare cu evoluție relativ benignă.

În această categorie se înscriu acele forme în care accesele convulsive apar mai rar, au un aspect mai puțin dramatic și, sub tratament, regresează. Uneori convulsiile se asociază cu catalepsia, narcolepsia, somnambulismul, mioclonii nocturne.

O caracteristică este și faptul că uneori accesul este declanșat de un anumit stimul: emoția sau lumina intermitentă sau fazele somnului. În aceeași familie sînt mai mulți afectați și ei răspund convulsiv la unul din acești agenți declanșatori.

Printre rudele acestor epileptici există un procent important (15%) de indivizi cu mioclonii nocturne sau cu somnabulism. Trasee le lor electroencefalografice sînt normale. În schimb stimularea

Scanned with OKEN Scanner

luminoasă intermitentă dezorganizează electroencefalograma. Disritmiile nu au expresie clinică la rude.

Alstrom (citat de Deleveleye, 1969) a observat 6 cazuri de epilepsie generalizată benignă cu transmitere dominantă. El consideră însă aceste cazuri cu un grup heterogen de boli a căror manifestare comună sînt crizele convulsive mai puţin intense.

2. Epilesiile generalizate secundare

Sînt epilepsii genetice simptomatice asociate unei afecţiuni cerebrale ereditare. Se transmit după modul de transmitere al afecţiunii primare.

Sindroamele epileptice genetice pot fi astfel clasificate (după Delaveleye, 1969) :

A. Epilepsia mioclonică progresivă Unverricht-Lundborg ;

B. Afecţiuni heredo-degenerative şi metabolice :

Scleroza tuberoasă ;
Boala Wilson.
Lipoidoze : — Idioţia amaurotică Tay-Sachs ;
— Sindromul Bielchowski-Janski ;
— Sindromul Spielmeyer-Vogt ;
— Sindromul Kufs.
Coreea Huntington ;
Leucodistrofii ;
Boala Ramsay-Hunt ;
Coreo-atetoza Mount-Reback ;
Boala Von Hippel-Lindau ;
Fenil-cetonuria ;
Porfiria acută intermitentă ;
Galactozemie ;
Alterarea metabolismului piridoxinei ;
Hiperlizinemie.

C. Boli cromozomiale : sindromul Down.

D. Sindroame heredo-degenerative evoluînd din prima copilărie afecţiuni rare sau neclasificate) :

Degenerescenţa spino-cerebeloasă ;
Atrofia unei emisfere cerebrale ;
Leziuni cerebrale difuze ;
Degenerescenţa substanţei cenuşii însoţită de leziuni necrotice hepatice ;
Degenerescenţa infantilă a substanţei cenuşii cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

E. Afecţiuni ale vîrstei avansate :
Atrofia corticală Pick ;
Boala lui Alzheimer ;
Degenerescenţa pallido-olivară ;
Demenţa senilă ;
Hipertensiunea esenţială ;
Arterioscleroza cerebrală ;

F. Afecţiuni diverse neuro-ectodermice :

a) Paralizia cerebrală infantilă (cu concentrare familială) ;

b) Malformaţii neuro-ectodermice :
Hidrocefalia ;
Microcefalia ;
Retardarea mentală asociată malformaţiilor sau fibroamelor ;
Scleroza corticală difuză ;
Scleroza corticală localizată ;
Agenezia familială de lob temporal ;
Displazii craniene eventual ereditare (oxicefalia, scafocefalia) ;
Ichtioza cutanată familială cu epilepsie ;
Paracheratozele ichtioziforme congenitale,

c) Predispoziţia familială la anumite tipuri de neoplasme.

d) Tendinţa familială la complicaţii cerebrale ale bolilor infecţioase.

II. Epilepsiile parţiale

1) Epilepsia psihomotorie (epilepsia de lob temporal).

Este un tip particular de tulburare comiţială. După Ounsted (1966) ea reprezintă aproape 7% din totalul convulsiilor. Tot el, observînd 100 de copii cu epilepsie psihomotorie, a alcătuit o clasificare etiologică a acestor convulsii :

— Categoria cu leziuni cerebrale ;
— Categoria cu convulsii febrile şi status epileptic ;
— Categoria cu origină necunoscută.

Prima categorie este condiţionată de factori multipli, accidente la naştere, encefalite, meningită tuberculoasă, meningită bacteriană etc. sau boli ereditare cu leziuni degenerative cronice. Incidenţa epilepsiei în familiile acestor bolnavi este foarte mică.

În al doilea grup au fost incluşi bolnavii care între 6 luni şi 3 ani au avut convulsii febrile urmate sau nu de status epileptic.

Scanned with OKEN Scanner

Este categoria cu cea mai mare concentrare familială : o treime din cazuri ar fi de origină genetică.

În această categorie s-ar moşteni numai o predispoziţie accentuată pentru convulsii. Convulsiile sînt declanşate de febră. Dacă convulsiile sînt importante, apare statusul epileptic. Leziunile cerebrale ar fi urmarea acestor crize convulsive.

În ultima categorie incidenţa familială este mult mai mică, dar totuşi de cîteva ori mai mare decît incidenţa familială a grupului cu leziuni cerebrale. De altfel, Lemmox, 1951, afirmă că numai în formele asociate cu Grand Mal comiţial există concentrare familială ereditară. Factorul ereditar ar fi însă cel al epilepsiei generalizate, care ar activa o leziune locală temporală.

Totuşi, Barslund şi Danielsen, 1963, au descris 3 perechi de gemeni monozigoţi cu epilepsie temporală (clinic şi electroencefalografic). În familiile lor unele din rudele apropiate prezentau de asemeni epilepsie temporală, iar altele indemne clinic (fraţii şi surorile gemenilor) prezentau alterări EEG de tip temporal. Se pare că nu timpul de convulsie, ci leziunea temporală însăşi ar fi cea transmisă ereditar : în anumite familii cu epilepsie temporală s-au observat de asemeni unele particularităţi fenotipice şi de comportament. În traseele EEG ale bolnavilor era o proporţie mare de focare temporale. În aceste cazuri, simptomele pot fi atribuite unei malformaţii a lobului temporal, cu transmitere ereditară (Delaveleye, 1969).

2) Epilepsiile focalizate

Sînt cel mai des determinate de leziuni organice. Se mai numesc şi simptomatice. După cei mai mulţi din autori factorul genetic lipseşte în acest tip de convulsii sau ar interveni numai pentru a activa o leziune locală.

După Inouyé (1960) ar exista o formă ereditară exogenă şi o formă pur exogenă.

Totuşi Hollowach şi col. (1961) a observat 112 copii cu crize jacksoniene dintre care 28% aveau ereditate epileptică. În acest tip de epilepsie gemenii monozigoţi sînt rareori concordanţi. Concordanţa se explică mai degrabă printr-un mod de reacţie identic la acelaşi agresor, decît printr-o cauză ereditară.

III. Convulsiile şi encefalopatiile infantile

În acest grup au fost incluse de fapt epilepsiile greu de clasificat ale copilului. Dintre ele fac parte :

Scanned with OKEN Scanner

1. Convulsiile febrile

Sînt cele mai frecvente. Se afirmă că 6—8% dintre copii au prezentat convulsii însoţite de febră în prima copilărie (Fanconi, 1965). În general, prognosticul este benign. Totuşi 30% dintre copiii care au avut o singură criză şi 70% dintre cei care au avut 3 sau mai multe crize convulsive, vor avea epilepsie (Delaveleye, 1969).

Concentrarea familială a cazurilor similare este mare (20%) după Fanconi, 50% după Lennox). De asemenea, mai multe perechi de gemeni monozigoţi au fost concordante. După Inouyé, sindromul ar apare în cel puţin 3 tipuri de epilepsii : în epilepsia ereditară exogenă, în epilepsia generalizată gravă şi în epilepsia generalizată benignă.

2. Encefalopatiile infantile grave

Majoritatea sînt urmarea unei infecţii acute grave meningitice sau encefalitice. Mai există însă o categorie de encefalopatii, fără etiologie decelabilă, caracterizate prin crize convulsive cu evoluţie letală sau cu sechele durabile (epilepsie, înapoierea mentală, paralizii). Această formă, ades întîlnită în familiile de epileptici, ar putea să aibă o determinare ereditară. Escheveria găseşte în familiile de epileptici un număr mare de copii morţi în acest fel, la vîrstă mică (36%). Tot din această categorie fac parte şi statusul epileptic.

3. Epilepsia mioclonică a primei copilării. (tresăririle fulgerătoare, crizele de flexiune a capului, ticul Salaam).

Sînt accese spasmodice, ades generalizate, însoţite de alterare psihomotorie rapidă şi profundă şi de alterări EEG tipice (hipsaritmie).

Importanţa factorului ereditar ar fi, după unele observaţii, aceeaşi ca în epilepsia esenţială. Gibbs citează doi fraţi (un frate şi o soră) la care afecţiunea a debutat la aceeaşi vîrstă de 5 ani şi jumătate.

Dar un număr important de cazuri sînt de fapt secundare unor boli genetice cunoscute (fenilcetonuria, scleroza tuberoasă) sau anomaliile cromozomiale (sindromul Down).

Scanned with OKEN Scanner

Etiologie

S-a presupus că epilepsia ar fi condiţionată de o mutaţie dominantă autozomală. Deoarece numărul descendenţilor rezultaţi din cupluri în care unul era epileptic este semnificativ mai mic decît cel aşteptat teoretic, Kimball (1955) a făcut apel la fenomenul de penetranţă incompletă (65%). La aceeaşi concluzie a ajuns şi Gastaut (1970). Ambii au inclus însă în cadrul epilepsiei şi indivizi care prezentau tulburări reduse, cu origină incertă şi persoane cu modificări electroencefalografice. Ipoteza pare cu totul improbabilă. S-a susţinut de asemeni că unele cazuri de epilepsie ar fi condiţionate de o mutaţie recesivă în formă homozigotă. În acest grup intră în mod deosebit epilepsiile simptomatice.

În general însă, epilepsia idiopatică pare să fie condiţionată poligenic. Se admite că ereditatea are un rol important chiar şi în apariţia epilepsiei simptomatice.

Interacţiunile poligenice ar determina :

a) Scăderea pragului convulsionant la stimulii externi (în epilepsiile generalizate primare benigne) ;

b) Producerea de leziuni cerebrale în care epilepsia este doar un simptom (în epilepsiile generalizate secundare şi eventual în unele epilepsii focale) ;

c) Inducerea specifică epilepsiei esenţiale (în epilepsiile generalizate primare grave).

Pentru aprecierea riscului recurenţei trebuie stabilit, în măsura posibilităţilor, factorul etiologic.

În epilepsiile simptomatice care însoţesc o afecţiune ereditară, riscul recurenţei este egal cu cel al tulburărilor primare. Deoarece cele mai multe dintre ele sînt condiţionate de mutaţii recesiv-autozomale, riscul recurenţei este de 25%. În epilepsia esenţială riscul recurenţei este greu de stabilit. Teoretic, cel puţin, nu putem exclude, aşa cum am subliniat şi mai înainte existenţa unor forme transmise dominant sau recesiv autozomal.

In medie, un copil are un risc de 10% de a avea epilepsie, dacă unul dintre părinţi sau alt membru al fratriei au aceeaşi tulburare.

În epilepsiile temporale, după datele lui Lindzey (1971), riscul recurenţei în formele consecutive unor leziuni cerebrale este foarte mic (1,9)%. În cazul în care probandul are o epilepsie de origină necunoscută, riscul este de 9%. Dacă însă probandul are status epilepticus, riscul recurenţei este de 30%. În ultima formă, crizele de epilepsie apar ca şi la proband, în prima copilărie.

Scanned with OKEN Scanner

DEFECTELE DE TUB NEURAL

Prin frecvenţă şi prin gravitate, malformaţiile tubului neural ocupă un loc important în profilaxia genetică. După cum observa Carter (1971) dintre cele 475 de sfaturi solicitate serviciului de sfaturi genetice al Spitalului de copii bolnavi din Londra, 50 priveau riscul recurenţei anencefaliei sau spinei bifida. Pe lista cauzelor care au îndreptat părinţii spre acest serviciu, locul întîi era ocupat de sindromul Down, iar pe locul imediat următor se situau malformaţiile de tub neural.

Din punct de vedere anatomo-clinic se pot distinge cinci forme : anencefalia, encefalocelul, iniencefalocelul, spina bifida aperta şi hidrocefalia. Primele patru par să aibă, după părerea lui Carter (1973) o etiologie comună. Hidrocefalia fără spina bifida constituie o entitate aparte. Această clasificare este bazată pe faptul că în fratriile în care unul dintre copii are spina bifida sau anencefalie, celălalt poate avea oricare dintre aceste tulburări dar nu hidrocefalie izolată. Anencefalia este întotdeauna letală imediat după naştere. Numai 5—6% supravieţuiesc o săptămînă. Spina bifida aperta este însă compatibilă cu viaţa, dacă beneficiază de un tratament adecvat.

Frecvenţă. Malformaţiile tubului neural prezintă importante variaţii geografice. Anencefalia atinge cele mai mari frecvenţe printre europizi, scade la mongolizi şi mai ales la negrizi. Chiar printre europizi frecvenţa variază de la o populaţie la alta. Este mare în Anglia şi Ţara Galilor. Şi acolo se constată o distribuţie inegală a frecvenţei. Cele mai multe cazuri se întîlnesc în Irlanda la Belfast şi în Wales şi cele mai puţine în regiunile de sud-vest. Astfel în Ţara Galilor incidenţa spinei bifida este 4,13% , iar a anencefaliei de 3,54%, în timp ce la Londra frecvenţa generală a spinei bifida este 1,54% şi a anencefaliei 1,41% . Frecvenţa combinată este de 7.67% în Ţara Galilor şi de 2,95 la Londra (Carter şi Evans 1973). În Asia, în Taiwan, în Japonia şi la Hong-Kong incidenţa este de numai 0,05—0,07%. Totuşi, în India incidenţa pare să fie la fel de mare ca în Anglia (Stevenson şi col. 1970).

Factorii de mediu

Incidenţa cazurilor pare influenţată de mediul ambiant. În acest fel s-ar putea explica marile variaţii anuale întîlnite în diferite regiuni ale lumii. Uneori, frecvenţele au crescut atît de mult

Scanned with OKEN Scanner

încît s-a vorbit de adevărate „epidemii" de anencefalie și spina bifida. Mac Mahon și Yen (1971) au descris o epidemie în Boston și în Providence (oraș situat în apropiere) în anii 1930—1934. În 1932 frecvența a ajuns la 1%. În afara acestei perioade incidența era mult mai mică, iar din 1946 a rămas constantă (Naggan 1969). Un fenomen similar a fost observat în Anglia și în Țara Galilor. După o creștere bruscă între 1921 și 1931 a urmat o creștere lentă care a atins cele mai mari vîrfuri între 1942—1943. Ulterior a diminuat progresiv (Rogers-Morris 1971). În Chile, între 1960 și 1971, frecvența s-a triplat de la 0,11 la 0,31‰ (Cruz-Coke 1972). În alte regiuni frecvența evolua ciclic cu creșteri și scăderi regulate. Astfel la Birmingham au apărut două vîrfuri de 2,8‰ în 1940—1941 și 1956—1957. Între 1948—1949 și 1962—1963 incidența a diminuat la 1,5‰ (Leck, 1966).

Tot factorii de mediu par să explice și relația dintre situația socială a mamei și riscul de a avea un copil cu anencefalie. În Anglia, acum un deceniu, o mamă inclusă în ultima categorie socială (v) avea mai multe șanse de a naște un copil malformat decît o mamă din primele două categorii sociale. Acum însă importanța acestui factor a diminuat.

Riscul de a avea un copil anormal depinde și de vîrsta mamei. Conform cercetărilor făcute în Anglia, cei mai mulți copii provin din mame foarte tinere, sub 20 de ani și din mame care au peste 40 de ani.

Sex-ratio

Anencefalia cu sau fără spina bifida ca și spina bifida fără anencefalie apar ceva mai frecvent la fete decît la băieți. Raportul oscilează în diferite serii între 1,9 și 4,2 : 1, în anencefalie și 1,2—1,3 : 1 în spina bifida. În hidrocefalia fără spina bifida predomină în schimb băieții. Ei constituie, după datele sumarizate de Hay (1970), 55—57% din totalul copiilor anormali.

Studiul gemenilor

Cîteva serii reduse de gemeni afectați au arătat că gradul de concordanță este mult mai mare la monozigoți (20—40%) decît la dizigoți (7%).

Scanned with OKEN Scanner

Studii familiale

Ca în toate malformațiile poligenice există o anumită concentrație familială a cazurilor. În tabelul de mai jos, Carter și Evans (1973) au sumarizat comparativ frecvența malformației în mai multe populații și frecvența cazurilor familiale.

Tabelul 38

Proporția fratriilor cu mai mulți afectați în comparație cu proporția afectaților în trei populații (după Carter și Evans, 1973)

	Malformația în populație %	Fratrii cu mai mulți afectați	Proporția relativă: fratrii/populație
ȚARA GALILOR			
Spina bifida	0,413	6,09 } 5,18±0,56	× 6,8
Anencefalie	0,354	4,10 }	
GLASGOW			
Spina bifida	0,280	5,56 } 5,64±0,85	× 10,1
Anencefalia	0,283	5,73 }	
LONDRA			
Spina bifida	0,154	3,42 } 4,45±0,54	× 15,8
Anencefalie	0,141	5,44 }	

Așa cum se vede, concentrarea familială este destul de mare. Este interesant că în majoritatea cazurilor, copiii afectați dintr-o fratrie au același tip de malformație.

Malformațiile de tub neural apar destul de des și printre verii primari ai probandului. Incidența este destul de mică printre copiii fraților tatălui (1,21‰). Crește la 4,94‰ printre descendeții surorilor tatălui, la 3,01‰ printre urmașii fraților mamei și la 6,77% printre copiii surorilor mamei. Față de populația generală, riscul crește semnificativ doar printre copiii surorilor mamei.

Pornind de la aceste date, putem aprecia și riscul recurenței.

Riscul recurenței

Așa cum se vede din tabelul de mai jos, numărul cazurilor familiale este relativ mic. Ca atare și riscul recurenței este în general acceptabil.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 39

Riscul recurenței pentru spina bifida sau anencefalie sau pentru amîndouă (după Smith, 1972)

Istoria familială	Riscul %
Un copil afectat	5,5
Doi copii afectați	13.0
Trei copii afectați	20,6
Un copil și o rudă de gradul doi afectați	9,2
Un copil și o rudă de gradul trei afectați	7,3

Deci, după nașterea unui copil anormal, riscul de a avea alt copil anormal este destul de mic. Riscul pare să fie același pentru toate populațiile europide.

Yen și Mac Mahon (1968) au urmărit riscul recurenței în funcție de intervalul care separă nașterea probandului de nașterea celui de-al doilea copil. Ei au observat că riscul scade odată cu creșterea timpului în luni (tabelul 40).

Tabelul 40

Riscul recurenței în funcție de intervalul dintre nașteri

Interval luni	Al doilea născut după proband	
	Nr.	Nr. afectați
18	208	13 (6,3%)
18— 35	235	11 (4,7%)
36— 59	100	4 (4,0%)
60—119	58	1 (1,7%)
120	0	—

Așa încît dacă aceste cercetări se vor confirma, o mamă care are un copil după 5—6 ani de la nașterea primului afectat, are un risc cu totul neglijabil. Riscul este același chiar dacă între timp s-a mai născut un copil normal.

Riscul recurenței a fost studiat și pentru copiii născuți din părinți cu spina bifida operată. Pînă acum douăzeci de ani nu se putea vorbi de recurență, deoarece 90% dintre copii mureau în

Scanned with OKEN Scanner

primul an de viaţă. În prezent mai mult de 70% supravieţuiesc. Mulţi dintre ei se căsătoresc şi au copii.

Tünte (1971) a investigat 32 de bolnavi adulţi. Ceva mai puţin de jumătate erau căsătoriţi. Dintre cei 29 de copii rezultaţi, 2 erau anormali, unul avea anencefalie, iar celălalt spina bifida aperta cu hidrocefalie. Riscul este astfel de 7%. Riscul pentru celelalte rude este neglijabil. Riscul pentru semifraţi este la fel de mare ca şi pentru fraţii adevăraţi. Dacă însă s-a născut un copil anormal riscul pentru ceilalţi copii se dublează.

Alte malformaţii.

Se pare că părinţii care au născut copii cu anencefalie sau spina bifida au acelaşi risc ca şi populaţia generală de a avea copii cu alte malformaţii. Singura malformaţie care apare ceva mai frecvent, dar nesemnificativ statistic, este hidrocefalia.

Avorturi spontane şi nou-născuţi morţi.

Mamele care au născut un copil cu o malformaţie a tubului neural au mai multe avorturi spontane şi nasc mai frecvent (15—17%) copii morţi decît mamele care au numai copii normali (Record, Mc Keown 1950). După doi copii anormali frecvenţa creşte.

*

Mama va trebui să evite pe cît posibil orice iradiere la începutul sarcinii; recomandarea este în general valabilă şi pentru episoadele hipoxice, ştiind că în condiţii experimentale, fiecare dintre cei doi factori induc anomalii ale tubului neural.

*

Acestea sînt faptele de care dispunem. Trebuie remarcat că naşterea a trei copii anormali este un fenomen excepţional de rar şi ca atare nu avem nici un fel de date pe baza cărora să stabilim riscul naşterii unui nou copil malformat. Tot ce putem presupune este că acest risc este mare. Părinţii urmează să hotărască dacă vor mai avea sau nu un copil. Din punct de vedere strict genetic ar fi indicat ca părinţii să nu accepte riscul decît după studiul α-fetoproteinei din lichidul amniotic (vezi „Detectarea prenatală a bolilor ereditare").

Toate faptele prezentate pînă acum au pornit de la premiza că anomaliile tubului neural sînt condiţionate poligenic. Nu este însă exclus ca unele cazuri să fie condiţionate de o singură mutaţie recesivă autozomală. Numai cîteva observaţii sprijină această ipoteză. Dacă ea se va dovedi corectă, atunci determinarea riscului genetic devine foarte complexă. În orice caz asemenea cazuri par foarte rare şi practic vor fi ignorate.

Scanned with OKEN Scanner

Hidrocefalia

Sub raport genetic, hidrocefalia constituie o entitate independentă. Este vorba de hidrocefalia adevărată şi nu de hidrocefalia asociată spinei bifida.

Incidenţa hidrocefaliei adevărate este mică. De cele mai multe ori însă ea nu este diagnosticată corect şi de aceea unele cifre trebuie acceptate cu rezerve. În medie, frecvenţa este sub $0{,}50^0/_{00}$. Cele mai mari frecvenţe au fost întîlnite în Irlanda : $1{,}2^0/_{00}$ şi la Alexandria $2^0/_{00}$ (Carter 1967). În aceste cercetări au fost incluse numai formele adevărate.

Etiologie. O parte dintre cazuri sînt mezologice, urmarea unei toxoplasmoze, a unei infecţii cu virusul citomegalic sau a unei encefalite herpetice. De asemeni, şi aceasta este o observaţie veche, copiii cu sifilis congenital dezvoltă după luna a V-a o hidrocefalie uşoară sau moderată. Fowler şi colab., (1971) a sugerat şi alte explicaţii : anomalii vasculare locale, tulburări circulatorii materne.

Cele mai multe cazuri n-au nici o etiologie precisă. Se presupune că ar fi condiţionate poligenic. Uneori sînt expresia mutaţiei unei singure gene. Fetele sînt ceva mai frecvent afectate decît băieţii : $0{,}58^0/_{00}$ faţă de $0{,}38^0/_{00}$ băieţi (în Anglia). Despre importanţa mediului se ştie puţin. Singurul fapt cert este că riscul de a naşte un copil anormal creşte paralel cu vîrsta mamei.

Concentrarea familială este foarte mică. În marea cercetare pe care Carter şi col. (1968) au făcut-o în sudul Ţărilor Galilor au găsit numai două surori cu hidrocefalie şi doi fraţi unul cu hidrocefalie şi celălalt cu anencefalie.

Riscul recurenţei este mic : 4%.

Este însă extrem de important ca hidrocefaliile condiţionate de o singură mutaţie genică să fie corect diagnosticate.

Una dintre ele antrenează agenezia părţii posterioare a apeductului lui Sylvius. Diagnosticul poate fi pus imediat, dacă nounăscutul are o malformaţie a degetului mare. Sindromul se transmite recesiv legat de sex. Nu de puţine ori „detaliul" scapă şi geneticianul nu are nici o posibilitate de a stabili riscul recurenţei. Trebuie să ne gîndim la această posibilitate ori de cîte ori apar doi băieţi afectaţi.

În altă formă apar modificări microscopice caracteristice ale reţelei glomerulare a creierului, a măduvii spinării şi a retinei. Sindromul descris de Fowler şi colab., (1972) pare condiţionat de o mutaţie recesivă.

Scanned with OKEN Scanner

XI

TULBURĂRILE GENETICE ALE SISTEMULUI OSTEO-ARTICULAR

TULBURĂRILE SISTEMULUI OSOS

Se cunoaşte un număr extrem de mare de sindroame bine individualizate ale sistemului osos. Unele sînt foarte frecvente, altele foarte rare.

Alături de ele există numeroase malformaţii aproape imposibil de clasificat. Dificultăţile sînt generate de faptul că făcînd abstracţie de un număr mic de tulburări, nu s-a determinat încă defectul biochimic primar. După toate probabilităţile, multe dintre tulburările sistemului osos, indiferent dacă sînt generalizate sau localizate, sînt — după părerea lui McKusick (1966) — tulburări ale ţesutului conjunctiv şi detectarea anomaliei biochimice rămîne doar o problemă de timp.

Din punct de vedere practic, o importanţă hotărîtoare o are diagnosticul corect al tulburării. Aşa cum sublinia Stevenson şi Davison (1970), micromelia este observată în mai multe sindroame cu moduri de transmisie diferite.

Bineînţeles, destul de multe tulburări au origină incertă sau pun probleme genetice deosebite. Cele mai importante dintre ele au fost incluse în capitolul care urmează.

MICROCEFALIA

Dezvoltarea insuficientă a craniului (circumferinţa este cu 2—3 deviaţii standard sub media corespunzătoare vîrstei), este o malformaţie relativ frecventă. Microcefalia adevărată se întîlneşte o dată la 250 000 de nou-născuţi în Olanda (Van den Bosch, 1959).

Scanned with OKEN Scanner

După datele sumarizate de Twiesselmann, frecvența tulburării este însă mai mare : 4/100 000. În unele izolate atinge frecvențe mult mai mari. În cîteva sate din Elveția s-au descris numeroase cazuri de microcefalie.

S-au propus mai multe clasificații ale tulburării, dintre care cea mai bună pare să fie cea care urmează :

— microcefalia adevărată,
— microcefalia consecutivă unei craniosinostoze premature,
— microcefalia cu diverse malformații.

Aproape întotdeauna microcefalia este asociată cu înapoierea mentală. După date ceva mai vechi, 2% dintre copiii înapoiați mental sînt microcefali (Stringaris, 1929).

Microcefalia este condiționată de factori genetici sau mezologici.

Factorii mezologici joacă un rol redus în geneza tulburării. Au fost implicați virusul rubeolei, virusul herpesului 2 și virsul care condiționează boala incluziunilor citomegalice. În cîteva cazuri tulburarea a fost atribuită iradierii pelvine a mamei și terapiei cu corticosteroizi în primele trei luni de sarcină.

Factorii genetici par să explice cea mai mare parte a cazurilor.

S-a raportat un număr relativ mic de cazuri cu anomalii cromozomiale. Daniel (1971) a studiat 55 de cazuri și a întîlnit la 3 (5,5%) variate anomalii. De obicei, alături de microcefalie se observă numeroase alte malformații mai mult sau mai puțin importante. Importanța exactă a aberațiilor cromozomiale este incertă, dar se poate presupune, cu un mare grad de probabilitate, că anomaliile cromozomiale n-au un rol major în apariția microcefaliei adevărate. Pot fi relativ importante în cazurile asociate cu alte malformații. Cele mai multe cazuri de microcefalie sînt rezultatul unei mutații genice cu transmitere recesivă autosomală. Presupunerea este susținută de numeroase cercetări.

Astfel cîteva observații au arătat că concordanța este mare la gemenii monozigoți.

Mult mai concludente sînt observațiile familiale. Komai și colab., (1955) au studiat 143 de cazuri din 78 de familii și au constatat că 45% proveneau din cupluri înrudite. Alte investigații au impus concluzia că cele mai multe cazuri de microcefalie adevărată sînt condiționate de o mutație recesivă autosomală în formă homozigotă.

Microcefalia asociată cu alte malformații.

S-au descris mai multe sindroame caracterizate și prin prezența microcefaliei. De pildă, în sindromul „cri-du-chat" microcefalia

Scanned with OKEN Scanner

este o malformație constantă. Este întîlnită și la copiii cu deleţiuni ale cromozomului 18 și la cei cu un mozaic pentru un cromozom din grupa C.

De asemeni face parte din sindroame condiţionate monogenic ca sindromul Seckel, sindromul Paine (microcefalie cu diplegie spastică), în sindromul McKusick (microcefalie cu retinopatie), în sindromul Meckel, în sindromul Lowry (cataractă, cifoză, limitarea mișcărilor articulare), în lisencefalia ereditară, în sindromul Jervis caracterizat prin depozite excesive de calciu și demielinizare.

Riscul recurenţei. Dacă forma capului este caracteristică și dacă lipsesc alte malformaţii, se poate presupune că anomalia este rezultatul unei mutaţii recesive și ca atare că riscul recurenţei este 25%. Dacă aceste elemente lipsesc și probandul are doar un cap mic, riscul este doar de 2%. Firește, dacă face parte din alte sindrome, riscul recurenţei este condiţionat de modul de transmitere al mutaţiei.

SINDROMUL KLIPPEL-FEIL

Se caracterizează prin fuzionarea vertebrelor cervicale. După intensitatea fenomenelor s-au separat trei tipuri :

Tipul I — include bolnavii cu fuziuni cervicale masive. Rezultă un bloc osos ;

Tipul II — include bolnavii cu două sau trei vertebre cervicale sau toracice fuzionate ;

Tipul III — cuprinde cazurile care au fuzionări duble, cervicale și toracice sau lombare.

Malformaţia este relativă frecventă : $7^0/_{00}$. Cel mai des întîlnit este tipul II. Marea majoritate a cazurilor prezintă o fuzionare a vertebrelor cervicale 2 și 3. În procentul menţionat mai sus n-au fost cuprinse fuziunile atlaso-occipitale. Numai ele sînt întîlnite într-o frecvenţă de $5^0/_{00}$ (Gunderson și colab., 1967).

Fuziunea vertebrelor cervicale poate fi congenitală sau cîștigată — după traumatisme sau intervenţii chirurgicale. Dar malformaţia poate face parte și din diverse sindroame genetice.

Cele trei tipuri sînt condiţionate genetic. Tipul I și III se transmit recesiv autosomal ; tipul II cel mai obișnuit pare condiţionat de o mutaţie cu transmitere dominantă autosomală.

De cele mai multe ori însă este greu de stabilit originea tulburării. De aceea, este recomandabil să se folosească riscul empiric. În familiile în care există un singur afectat, riscul recurenţei este 1/20. Dacă există doi afectaţi, riscul este 1/5.

Scanned with OKEN Scanner

SCOLIOZA IDIOPATICĂ

Malformaţia este frecventă: 1,8% (Shands-Eisberg, 1955). Femeile sînt mult mai des afectate decît bărbaţii.

Originea anomaliei este obscură. În măsura în care datele actuale sînt concludente se presupune că ar fi condiţionată poligenic. Mediul are un rol important. Apariţia tulburării este uneori influenţată de rangul naşterii şi de vîrsta mamei la naştere. De George şi Fisher (1967) au observat că anomalia apare mai frecvent la băieţii născuţi din mame care au între 35 şi 39 de ani.

Cercetările făcute asupra gemenilor sînt rare şi deseori neconcludente. Singura serie care poate aduce informaţii interesante este cea a lui De George şi Fisher (1967). Numărul de cupluri este însă destul de mic.

Din cercetarea lor rezultă că concordanţa este la fel de mare şi la monozigoţi şi la dizigoţi. Acest fapt sugerează că apariţia tulburării este condiţionată în mod deosebit de mediu. Anomalia ar putea fi ereditară, doar dacă mutaţiile sînt extrem de frecvente. Rolul eredităţii este susţinut de datele familiale.

Frecvenţa cazurilor familiale este foarte mare. În seria lui De George şi Fischer 29% dintre bărbaţi şi 17% dintre femei aveau un părinte cu aceeaşi anomalie. Bărbaţii au mai des o rudă afectată decît femeile.

În acelaşi timp, 7% dintre bărbaţi şi 10% dintre femei mai aveau un frate sau o soră afectată. Se poate presupune astfel că în familiile în care unul dintre părinţi are scolioză, riscul reapariţiei este mare. Riscul este mare chiar şi în cazurile în care părinţii n-au malformaţia, dar ea este prezentă la unul dintre copii.

APLAZIA OSOASĂ ŞI HIPOPLAZIILE EXTREMITĂŢILOR

Malformaţiile congenitale ale extremităţilor sînt uneori condiţionate de o mutaţie dominantă sau de o mutaţie recesivă autozomală. În această grupă intră: ectrodactilia, brachidactilia, acheiropodia, polidactilia. Riscul recurenţei este mare (25—50%).

A doua grupă cuprinde un număr mic de malformaţii condiţionate poligenic: unele defecte radiale, unele cazuri de focomelie.

A treia grupă include malformaţii determinate de mediu: amelia, unele cazuri de focomelie (Freire-Maia, Freire-Maia, 1967).

Determinarea originii este dificilă şi uneori imposibilă, mai ales pentru ultimele două grupe.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere genetic interesează numai grupa a doua. Riscul recurenței acestor malformații este destul de mare : aproximativ 14%. În grupa a treia, riscul este neglijabil.

OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

Osteogeneza imperfectă se caracterizează prin triada : fragilitate osoasă, sclerotice albastre și surditate. Se crede că aproape toate cazurile sînt consecința unei mutații dominante cu penetranță incompletă. Ca atare unii dintre copii, cu tot tabloul clinic, provin din părinți care prezintă doar tulburări minore, cel mai adesea sclerotice albastre.

Riscul recurenței este 50%. Dar pînă acum nu există nici o posibilitate de a anticipa intensitatea tulburărilor. Chiar dacă primul copil are fracturi multiple, următorul poate avea doar sclerotice albastre, iar la rîndul lui va avea copii cu triada menționată. O parte dintre cazuri sînt însă consecința unei mutații recesive autosomale.

Multe cazuri sînt însă sporadice. În asemenea circumstanțe, riscul poate fi stabilit cu totul aproximativ. Stevenson și Davison (1970) cred că în cazul în care părinții n-au nici o modificare sugestivă, riscul ar putea fi 1/15. Dacă părinții nu sînt investigați, crește pînă la 20%. (Sindromul discutat pînă acum trebuie diferențiat de osteogeneza imperfectă congenitală de tip Vrolik, care se transmite recesiv).

OSTEITA DEFORMANTĂ (BOALA LUI PAGET)

S-a observat că aproximativ 2—3% dintre persoanele trecute de 40 de ani prezintă adesea într-o formă atenuată această tulburare. Nu de puține ori este descoperită cu totul întîmplător în cursul unor investigații radiologice. Forma clasică începe în copilărie prin modificări osoase caracteristice.

S-au descris suficient de multe cazuri familiale pentru a admite că boala lui Paget este condiționată de o mutație dominantă cu penetranță incompletă. Cu toate acestea, riscul recurenței este mic, de aproximativ 1/30.

BOALA CONGENITALĂ DE ȘOLD

Hass J. (1951) a făcut următoarea clasificare a bolii congenitale de șold :

Scanned with OKEN Scanner

I. Forme tipice
a) displazia
b) subluxaţia
c) dislocaţia
II. Forme atipice
III. Cazuri izolate cu etiologie specifică cunoscută

În prima categorie intră marea majoritate a cazurilor. Deşi între cele trei subforme există diferenţe anatomo-clinice, sub raport genetic constituie o singură entitate şi va fi considerată ca atare.

Frecvenţă

În Europa, frecvenţa bolii congenitale de şold oscilează între 0,3 şi 1‰. În alte populaţii, incidenţa creşte semnificativ: (Japonia). Cele mai mari valori au fost găsite printre indienii Navajo (3,8%) şi în unele triburi de amerindieni din Canada (6%) (Rabin şi colab., 1965). În unele izolate franceze frecvenţa malformaţiilor ajunge la 3%, dar în regiunile învecinate scade progresiv la 2% — 1% şi 0,5% (Goux, 1971). Şi la noi în ţară, în Banat, există izolate unde frecvenţa este foarte mare: 1% (Lupu 1974). Printre chinezi malformaţia este rară.

Dacă însă se examinează sistematic toţi nou-născuţii, se constată că frecvenţa este semnificativ mai mare. În Suedia, de pildă, proporţia afectaţilor este de 4‰ (Palmen, 1960). 75% dintre ele sînt subluxaţii, care nu devin necesar dislocaţii adevărate, dacă sînt lăsate netratate (Carter-Wilkinson, 1964).

Se admite astfel că cele mai multe cazuri se vindecă spontan. Procentul de vindecare depinde de postura copilului. În populaţiile la care copiii sînt înfăşuraţi strîns cu coapsele în extensie şi aducţie, procentul de vindecări este mai mic decît la cele în care copiii sînt purtaţi în spate cu coapsele flectate şi în abducţie, aşa cum sînt chinezii. După datele lui Tuell (1966) în 37% dintre cazuri malformaţia este bilaterală, în 35% din cazuri este în partea stîngă şi în 28% din cazuri în dreapta.

Scanned with OKEN Scanner

Sex-ratio

Boala congenitală de şold apare mult mai frecvent la fete decît la băieţi. Raportul variază între 5 şi 8 : 1. Această diferenţă pare legată de laxitatea ligamentară deosebită a celor două sexe. Fetele au în perioada fetală şi neonatală o laxitate accentuată, indusă numai în această etapă, de către estrogeni şi progesteron.

Etiologie

Un număr mic de cazuri este secundar unor factori cunoscuţi — traumatisme, tulburări neurologice — îndeosebi meningo-mielocel boala Little, distrofia musculară progresivă precoce. Restul, adică marea majoritate, au o etiologie mixtă : genetică şi mezologică.

Se pare că un rol important îl au factorii mecanici pre- şi post-natali. Astfel s-a atribuit o semnificaţie deosebită prezentaţiei la naştere. În populaţia generală, 3—4% din totalul copiilor se nasc în poziţie pelviană. Incidenţa copiilor cu boală de şold născuţi în aceeaşi poziţie este mult mai mare : 16—18% (Record-Edwards 1958, Barlow 1962).

Despre participarea factorilor mecanici post-natali am vorbit mai înainte. S-a văzut apoi că un număr semnificativ crescut de copii s-au născut în statul Utah (S.U.A.) în lunile de toamnă şi iarnă. S-ar putea ca factorii climatici specifici să modifice sistemul endocrin al fătului şi în acest fel să faciliteze apariţia malformaţiei.

Se presupune că există o asociaţie între vîrsta mamei şi riscul de a naşte un copil anormal. Woolf şi colab., (1968) au observat că în general copiii cu boala congenitală de şold tind să se nască din mame tinere, între 20 şi 24 de ani. Deseori copiii afectaţi sînt primii născuţi. Un număr puţin mai mare decît cel aşteptat teoretic, provine din mame trecute de 35 de ani.

Rolul factorilor genetici este susţinut de studiile gemelologice şi de concentraţia familială. Deşi numărul cazurilor este foarte mare, nu s-a făcut nici un studiu gemelologic suficient de concludent. S-a efectuat o singură cercetare, care a arătat că 51% dintre monozigoţi sînt concordanţi. Concordanţa dizigoţilor este mult mai redusă : 5,3% (Idelberger, 1939).

Concentrarea familială este destul de mică. În seria lui Muller şi Seddon (1953) în 2,2% dintre familii existau doi copii afectaţi, iar în seriile lui Record şi Edwards (1958) procentul era de 5. O valoare puţin mai mare a fost găsită de Carter şi Wilkinson (1964) : 5,7%.

Scanned with OKEN Scanner

Natura predispoziției genetice

Carter și Wilkinson (1964) presupuneau că boala de șold este rezultatul acțiunii complimentare a două categorii de factori: unii care duc la apariția unei displazii acetabulare și alții care antrenează o luxație generalizată a ligamentelor articulare la care se adaugă factorii favorizanți, în primul rînd poziția pelvină.

Displazia acetabulară pare să fie condiționată poligenic. Laxitatea ligamentară, cel puțin în cazul de față, se transmite dominant autozomal și este mai importantă la băieți decît la fete, deoarece înlocuiește laxitatea indusă hormonal. Luxația de șold nu apare decît în cazul în care copiii au moștenit toți factorii genetici necesari. Ca atare, în familiile copiilor afectați se pot întîlni fie displazii acetabulare și ele sînt prezente la cel puțin 30% dintre rudele apropiate ale probanzilor, fie laxități ligamentare. Uneori mamele copiilor anormali au un membru mai scurt și o proeminență a regiunii trohanteriene.

Riscul recurenței

Acest risc a fost calculat îndeosebi pentru rudele de gradul I ale copiilor afectați.

Frații băieților afectați	3,5%
Frații fetelor afectate	1%
Surorile băieților afectați	7%
Surorile fetelor afectate	5%

Cînd unul dintre părinți este afectat, riscul de a crea un copil anormal depinde de sexul copilului. După aprecierile lui Carter (1971) care a stabilit și aceste date, riscul se dublează în cazul în care în familie există deja doi copii afectați. Printre rudele de gradul II și III procentul afectaților pare să fie la fel de mic.

PICIORUL STRÎMB CONGENITAL

Se deosebesc trei forme de picior strîmb congenital: equinovarus, calcaneovalgus, metatarsus varus. Cele mai multe cazuri apar izolat. Numai 13—14% sînt asociate cu alte malformații. În 40% dintre cazuri, malformația este bilaterală.

Piciorul strîmb congenital este o malformație deosebit de frecventă 1,2/1 000 de nașteri. După alte statistici frecvența ar fi mult mai mare dacă s-ar lua în considerare și copiii născuți prema-

Scanned with OKEN Scanner

tur şi cei morţi în primul lor an de viaţă. După Eva Alberman, frecvenţa totală ar fi 1,4%.

Există şi deosebiri geografice importante. Este foarte frecventă printre polinezienii din Hawai (6‰) şi de zece ori mai rară printre chinezi şi japonezi.

Etiologie. Piciorul equinovarus poate fi expresia unor leziuni ale sistemului nervos central: hidrocefalie, microcefalie, a unei paralizii, unul dintre semnele artrogripozei sau o componentă a unui sindrom ereditar. În 3—4% din cazuri este urmarea unei spine bifide, iar în 1—4% este secundară unei artrogripoze (Chung şi colab., 1968).

Cele mai multe cazuri n-au nici o explicaţie cunoscută.

În general, dacă nu se ţine seama de tipul malformaţiei raportul băieţi-feţe este 2 : 1. Dacă se ia în consideraţie tipul malformaţiei, atunci se constată că piciorul equinovarus este mai frecvent la băieţi, 54—65%, iar tipul calcaneovalgus este predominent printre fete, 65—67%. Se pare că şi ultimul tip, metatarsus varus, apare mai des la fete. În două dintre cele trei cercetări făcute pînă acum predominau fetele, 54—59%, iar într-unul singur predominau băieţi, 54% (Hay, 1971).

Studiul gemenilor. Într-o sinteză publicată cu trei decenii în urmă, Idelberger (1939) arată că gemenii monozigoţi sînt mult mai frecvent afectaţi: 32,5% (13/40) decît cei dizigoţi 3% (4/134). Ulterior Kite (1966) a investigat alte 19 cupluri, 2 de monozigoţi ambele concordante şi 17 de dizigoţi. Printre dizigoţi numai un cuplu era concordant.

Studiul familial. Ca în toate tulburările poligenice frecvenţa cea mai mare este întîlnită printre rudele de gradul I (3,5%). Frecvenţa scade la 0,61% la rudele de gradul II şi la 0,20% la cele de gradul III. Faţă de populaţia generală, frecvenţa printre părinţi, fraţi şi surori şi copii este de 30 de ori mai mare, cea a mătuşilor, unchilor şi nepoţilor de 5 ori, iar cea a verilor primari de numai odată şi jumătate. Într-o altă cercetare frecvenţa fraţilor era mai mare: 5%. Părinţii erau inegal afectaţi, taţii în 2,7%, iar mamele în 13,1% (Palmer, 1964).

Asocierea cu alte malformaţii. Foarte frecvent, 13—14% la europizi, piciorul strîmb congenital este asociat cu variate malformaţii congenitale. În media menţionată n-au fost incluse malformaţiile sistemului nervos central şi artrogripoza. Cele mai frecvente anomalii asociate sînt dislocaţia de şold, herniile, malformaţiile mîinilor.

Riscul reapariţiei este destul de mic. În cazul în care unul dintre părinţi este afectat, riscul apariţiei unui copil cu aceeaşi

Scanned with OKEN Scanner

anomalie este ceva mai mare de 3%. Riscul este acelaşi şi atunci cînd părinţii sînt indemni, dar unul dintre copii are picior strîmb congenital.

BOALA REUMATISMALĂ

Boala reumatismală sau reumatismul poliarticular acut este expresia agresiunii mediului înconjurător a unei infecţii cu streptococ β — hemolitic. Cu toate acestea, chiar în condiţii deosebit de favorabile numai 3% dintre copiii expuşi prezintă leziuni articulare şi endocardită. Aceasta înseamnă că susceptibilitatea este condiţionată şi genetic. Noi vom discuta numai acele aspecte care sprijină acest punct de vedere.

Boala este mai rară la tropice şi în regiunile artice şi relativ frecventă în zonele temperate. În Canada (Toronto), incidenţa este de 4,6% (Uchida, 1953). În regiunile de nord ale Statelor Unite este de numai 1,7% . În Europa este mai frecventă în Scandinavia decît în ţările din bazinul mediteranian.

Examenele anatomo-patologice au impus însă concluzia că frecvenţa reală a leziunilor cardiace secundare infecţiei streptococice este semnificativ mai mare decît cea stabilită clinic. Ele ar apare numai la indivizii relativ rezistenţi genetic.

Boala apare la orice vîrstă. Este excepţională însă printre sugari şi foarte rară printre copiii sub 2 ani şi printre vîrstnici. Cele mai mari valori sînt întîlnite printre copiii de 10—15 ani.

Sex-ratio. Boala este influenţată de sex. Raportul fete-băieţi oscilează între 1,25—2,50 : 1.

Etiologie

Importanţa infecţiei cu streptococi este bine stabilită. Apariţia bolii este favorizată şi de alţi factori de mediu, numărul cazurilor este mai mare în mediul urban decît în cel rural, în mediile nefavorizate decît în cele favorizate.

Studiul gemenilor

Cercetările mai vechi şi mai noi au demonstrat că cele mai multe cazuri de febră reumatismală au caracter sporadic. Dacă însă ambii gemeni sînt afectaţi, atunci rata de concordanţă este mult mai mare printre monozigoţi (28%) decît printre dizigoţi (7%) (Reed, 1968). Ea este însă semnificativ mai mică decît cea

Scanned with OKEN Scanner

așteptată. Fenomenul este greu de explicat. Se poate presupune că alături de factorii genetici intervin și alți factori, fie mezologici neidentificați încă, fie genetici : gene modificatoare.

Studii familiale. Toate cercetările au subliniat marea concentrare familială a afecțiunii. Astfel pentru a cita o singură lucrare, pe cea a lui Honeyman și Davis (1971) aproape 20% dintre frații și surorile copiilor bolnavi aveau boala reumatismală. În seria de control, constituită din 586 de fratrii, numai 3,1% aveau aceeași tulburare. Diferența este semnificativă. Incidența este mare și printre ceilalți membri cu familie (15,6%). În grupa de control numai 3,4% erau afectați. Cele mai importante valori sînt întîlnite în grupa 15—24 de ani (33%), față de 5,3% în seria de control.

Mod de transmitere

S-a presupus că susceptibilitatea este condiționată de o mutație recesivă în formă homozigotă. Aceasta este concluzia la care au ajuns printre alții Wilson (1962), Schull (1971) și Honeyman și Davis (1971). Ea nu este însă unanim acceptată. O predispoziție există, dar ea nu se transmite mendeleean.

Riscul recurenței

Deși susceptibilitatea pare controlată de o genă recesivă, riscul de a face boală este mult mai mic decît cel așteptat teoretic. Riscul depinde de prezența afecțiunii la părinți. Dacă unul dintre ei este afectat, riscul de a avea un copil cu aceeași boală este de 15—20%. Dacă părinții sînt indemni și numai unul dintre copii este afectat, riscul recurenței este de aproximativ 10%. În cazul foarte rar de altminteri în care se căsătoresc doi afectați, riscul de a avea un copil anormal este considerabil, cel puțin 50% (Reed, 1968).

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Tulburarea apare în general înainte de vîrsta de 30 de ani și dacă nu apar complicații vasculare, nu scade media de viață.

Frecvența ei este destul de mare : 2‰ în populațiile europide (Lawrence, 1963). Bărbații sînt mai frecvent afectați decît femeile. Deși tulburarea apare atît de des, numărul cuplurilor de gemeni studiați este foarte mic. Pînă în 1967 se cunoșteau doar 10 cupluri

Scanned with OKEN Scanner

monozigote. Dintre acestea 7 erau concordante. În schimb, numărul familiilor studiate este extrem de mare. Toate cercetările au demonstrat existența unei evidente concentrări familiale.

Într-una dintre cele mai întinse investigații făcute (Emery și Lawrence, 1967) s-a văzut că relativ frecvent afecțiunea poate fi urmărită în două generații. Cu toate acestea numai un număr mic va dezvolta tabloul clinic caracteristic. Deseori unul dintre membrii familiei prezintă numai leziuni ale articulației sacro-iliace. Printre rudele de gradul I numărul cazurilor este mare. Astfel tatăl este afectat în 17% din cazuri, mama niciodată sau foarte rar, frații în 16%, surorile în 17%, iar fiii în 36,4%. Concentrarea familială este astfel de 20 de ori mai mare decît în restul populației.

Modul de transmitere al sacro-ileitei sau al spondilozei anchilozante este incert.

Ca în toate tulburările frecvente, prezența mai multor cazuri familiale — deseori în mai multe generații — sugerează că tulburarea ar fi condiționată de o mutație cu transmitere dominantă autosomală cu penetranță variabilă : 70—80% la bărbați și numai 10% la femei (Hersh și colab., 1950). Acest mecanism pare totuși improbabil.

Se pare că, și aceasta este ipoteza cea mai plauzibilă, spondilita anchilozantă ar fi condiționată poligenic.

Riscul recurenței, ca în celelalte malformații cu origină similară, este mic. În cazul în care tatăl sau unul dintre copii sînt afectați, riscul recurenței este de 4%, este vorba de forma clinică. Dacă mama este afectată, riscul pare să fie neglijabil, îndeosebi în ipoteza că urmașii ei sînt fete.

Scanned with OKEN Scanner

XII

TULBURĂRILE GENETICE ALE SISTEMULUI CARDIO-VASCULAR

MALFORMAȚIILE CONGENITALE DE CORD

Frecvența reală a malformațiilor congenitale de cord este greu de apreciat. De multe ori incidența a fost subevaluată, deoarece diagnosticul a fost pus imediat după naștere. Or, murmurul se aude uneori după a 6-a zi de la naștere. Apoi multe cazuri devin evidente la cîteva luni de la naștere. Ținînd seama de acești factori incidența apare mai mică în studiile făcute printre nou-născuți și semnificativ mai mare printre copiii recxaminați la 8—10 luni. Printre nou-născuți frecvența oscilează între 1—4%. În București prevalența a fost în 1973 de 0,67% (Marcu — Niță, 1974).

În cercetările intensive frecvența găsită este semnificativ mai mare: 6—8‰. În medie, în S.U.A. și Anglia aproximativ 0,5% dintre toți nou-născuții au o malformație cardiacă oarecare. Multe sînt incompatibile cu viața, așa încît printre copiii de 10 ani, frecvența se reduce la 1‰.

Nu toate malformațiile congenitale de cord sînt la fel de frecvente.

Defectul de sept ventricular este întîlnit în 1—3,50‰ de nou-născuți.

Se pare că, în general, nu există diferențe geografice importante. Excepțiile sînt puține. În Sri-Lanka, de pildă, defectul de sept atrial este mult mai frecvent (32%) decît defectul de sept ventricular (18%). În aceeași țară, coarctația aortei este rară, iar stenoza aortică absentă.

Cele mai multe malformații cardiace apar mai frecvent la băieți. Astfel în coarctația aortei și în transpoziția marilor vase,

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 41

Incidența la % a diferitelor tipuri de malformații congenitale de cord (după Hoffman, 1968) pe baza unor date selecționate

Defect septal ventricular	30,8
Defect septal auricular	10,9
Stenoza + atrezie pulmonară	8,9
Persistența ductului arterial	8,0
Stenoza + atrezie aortică	6,5
Tetralogia Fallot	6,1
Coarctația aortei	6,0
Transpoziția marilor artere	4,6
Atrezie tricuspidă	1,2
Trunchi arterial	0,9

sex-ratio este 1,5 : 1. În alte forme, ca în defectul de sept atrial, sex-ratio este mic.

Este sigur că o parte dintre malformațiile congenitale de cord sînt condiționate mezologic. Ele sînt întîlnite la copii ai căror mame au luat talidomidă în primele săptămîni de gestație și la copiii născuți din mame care au făcut rubeolă la începutul sarcinii. În primul caz apar îndeosebi defecte de sept ; în cel de-al doilea, gama malformațiilor este mai largă : persistența canalului arterial, comunicarea inter-auriculară, tetralogia lui Fallot, stenoza pulmonară izolată.

Malformațiile congenitale de cord sînt frecvente în populațiile care trăiesc la altitudine mare. Cele mai frecvente anomalii sînt persistența canalului arterial, comunicația interauriculară și comunicația interventriculară.

Cea mai mare parte sînt condiționate genetic.

Malformațiile congenitale de cord pot apare în cadrul unui sindrom sau ca tulburare izolată.

Ele sînt întîlnite printre copiii cu anomalii cromozomiale. În sindromul Down 7—70% dintre copii au un defect cardiac. Media este de numai 25%. Cea mai frecventă leziune este persistența ostium primum sau a canalului atrioventricular. Frecvența este atît de importantă încît uneori a fost numit „defectul mongol" dar aceasta nu înseamnă că este caracteristic (Berg, 1960 ; Rowe și Uchida, 1961). Copiii cu trizomie 21 prezintă deseori și tetralogia lui Fallot.

Scanned with OKEN Scanner

În trizomia 16, malformaţiile cardiace sînt aproape constant prezente. Marea majoritate sînt defecte septale şi anomalii valvulare.

Foarte frecvente sînt şi în trizomia D. În marea majoritate a cazurilor este vorba de un defect septal (Rohde, 1966).

În anomaliile gonozomiale malformaţiile de cord sînt mai rare. În sindromul Turner, cu fenotip feminin, 20—44% au diverse leziuni: coarctaţia aortei, stenoza pulmonară, defecte septale (Rainier-Pope şi colab., 1964). Copiii cu sindrom Turner masculin au rar tetralogia lui Fallot. Printre copiii cu cardiopatii, incidenţa sindromului este destul de mică (1,1%) (Goldiş şi colab., 1974).

În sindromul Klinefelter, malformaţiile cardiace sînt rare. În mod cu totul excepţional s-au raportat şi femei 47, XXX cu malformaţii cardiace.

Anomalii cardiace au fost descrise şi în sindroame condiţionate de o singură mutaţie genică. Tetralogia lui Fallot a fost observată la bolnavi cu sindromul Lewis (displazia radio-ventriculară) şi în sindromul Klippel-Feil (Cascos, 1971).

Factori favorizanţi

După toate probabilităţile, dezvoltarea unei malformaţii congenitale de cord nu este influenţată de vîrsta părinţilor, de anotimp, etc.

Unele malformaţii cardiace par să fie condiţionate de o singură mutaţie genică. După părerea lui Mc Kusick (1964), în acest grup ar intra stenoza subaortică, stenoza aortică supravalvulară şi fibroelastoza endocardială.

S-a emis ipoteza că şi alte malformaţii ar avea aceeaşi cauză. De pildă s-a presupus că defectul de sept atrial s-ar transmite dominant autozomal cu penetranţă variabilă (Weil şi Allenstein, 1961) (Zuckerman şi colab., 1962). Dar alte cercetări n-au reuşit să confirme aceste observaţii şi caracterul monogenic al malformaţiei rămîne incert.

De asemenni s-au raportat mai multe familii în care existau cel puţin doi bolnavi cu tetralogia lui Fallot. Cea mai cunoscută observaţie aparţine lui Pitt (1962). Într-o familie constituită din 275 de membri existau 6 cazuri de tetralogie Fallot şi încă 5 cu alte malformaţii de cord.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi s-a presupus că şi această malformaţie este rezultatul unei mutaţii genice, ipoteza este cu totul improbabilă.

S-au raportat şi cîteva cazuri familiale de persistenţă a ductului arterio-venos. Pînă în 1964 se cunoşteau 23 familii cu 55 de afectaţi (Chiristiaens şi colab., 1964). Ulterior s-au adăugat noi observaţii care sprijineau ipoteza că malformaţia ar putea fi condiţionată uneori de o mutaţie genică. Wilkins (1969), studiind frecvenţa malformaţiei printre urmaşii afectaţilor a demonstrat însă că persistenţa ductului este condiţionată poligenic. După toate probabilităţile toate malformaţiile de cord par să fie condiţionate poligenic.

Studiul gemenilor

Campbell (1961) sumarizînd cîteva cercetări făcute în literatură şi adăugînd propriile lui observaţii ajunge la concluzia că concordanţa este foarte mică şi printre monozigoţi şi printre dizigoţi şi ca atare că factorii genetici nu au un rol important în geneza malformaţiilor congenitale de cord.

Fuhrmann (1958), studiind alte serii, conchide însă că concordanţa este mult mai mare printre monozigoţi (16/46—34,8%) decît printre dizigoţi (2/11—18,2%). Aceste informaţii pot fi interpretate diferit, fie ca o dovadă că ereditatea are un rol oarecare, fie că factorii de mediu par mai importanţi decît ereditatea, deoarece concordanţa este foarte mare şi la dizigoţi.

Recent, Jorgensen (1970) pe baza propriilor sale observaţii ajunge la concluzia că gemenii monozigoţi sînt concordanţi în 19,0% dintre cazuri, în timp ce dizigoţii sînt concordanţi numai în 4,2%. Diferenţa este deosebit de mare. Tot Jorgensen conchidea că tipul de malformaţie este acelaşi la gemenii monozigoţi. La dizigoţi se observă frecvent malformaţii deosebite.

Studii familiale

Concentrarea familială a cazurilor este evidentă. 1—4% dintre fraţii şi surorile cazurilor index erau şi ei afectaţi (Lamy şi colab., 1957, Fraser 1958, Fuhrmann 1961, Nora 1968, Cascos 1971). În numai 2% dintre cazuri era afectat şi unul dintre părinţi (Nora şi Meyer 1966, Neill şi Strang 1960).

Scanned with OKEN Scanner

Neill și Strang (1960) au găsit că 13% dintre cei 1 000 de copii studiați au o rudă cu o malformație congenitală de cord:

3% aveau încă un frate afectat;
2% aveau un părinte;
3,7% aveau o rudă mai îndepărtată;
4% aveau cel puțin 2 rude afectate.

Concordanța malformației este întîlnită la 40—60% dintre membrii fratriei. Davison (1967) a urmărit și el concordanța leziunilor în 20 de familii și a observat că numai 4 perechi de rude erau perfect concordante și alte patru parțial concordante. Restul erau discordante. Neil (1970) a studiat descendenții a 235 de bolnavi cu tetralogia Fallot și a observat că 2,6% erau afectați (60% dintre ei erau concordanți).

Pe baza acestor date se poate conchide că anomaliile cardiace par să fie condiționate poligenic.

Riscul reapariției unei malformații cardiace este neglijabil. Cînd unul dintre părinți este afectat, riscul de a avea un copil cu o malformație cardiacă este de numai 2%. Cînd un părinte afectat are un copil afectat, riscul recurenței variază între 1—4%. Cînd un copil este afectat, riscul reapariției este la fel de mic. După doi copii anormali riscul crește substanțial. Astfel în defectul de sept ventricular, în tetralogia lui Fallot, în stenoza pulmonară, în persistența ductului arterial, riscul este de 10%, iar în transpoziția marilor vase și în coartacția aortei este ceva mai mic, 7—8%.

Riscul recurenței dextrocardiei este foarte mare: 25%. În tetralogia lui Fallot riscul este ușor influențat de sex. Cînd este afectată o fată, riscul recurenței este 1,1%. Cînd este afectat un băiat riscul recurenței este 1,1%. Diferența nu este însă semnificativă.

Riscul reapariției este astfel mic și indiferent dacă unul dintre părinți este afectat sau nu, sau dacă în familie există sau nu un copil afectat, părinții vor fi sfătuiți să aibe un nou descedent. Dar, în același timp, nu trebuie uitat că în mod excepțional unele malformații cardiace se pot transmite, aparent cel puțin, dominant autozomal și că în asemenea situații riscul recurenței este mult mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 42

Riscul recurenței malformațiilor cardiovasculare

Tipul de malformații	Incidența la % printre nou-născuții vii	Incidența aceleeași malformații sau a unei malformații înrudite			Autori
		în fratrie	la copii	la veri primari	
Boli congenitale de inimă (dacă nu fac parte dintr-un sindrom cu transmitere bine cunoscută)	0,6	1,7—3,4	4,5 după excluderea defectului de sept atrial 2,2		McKeown, 1953 Campbell, 1965 Fuhrmann, 1961 1962 Lamy, 1957 Nora, 1965
După nașterea a doi copii anormali		5,5—8,0			Fuhrmann, 1968
Defectul de sept ventricular	0,1	0,5—1,7			
Defectul de sept atrial	0,06	1,1—3,7	3,8		Williamson, 1969
Tetralogia Fallot	0,06	1,0—2,7	2,6		Campbell-Goodwin, 1965 Cascos, 1971 Nora, 1968
Stenoza pulmonară	0,06	2,1—3,7			
Persistența ductului arterial	0,06	1,0—2,1	1,7		Wilkins, 1969
Transpoziția marilor vase	0,06	1,3			Fuhrmann, 1968
Atrezia tricuspidă	0,001—0,005	1			Fuhrmann, 1968
Coarctația aortei	0,02—0,03	0,4—2,6			Fredrickesen 1963
Stenoza aortică	0,03	4			Zoethant, 1964

Scanned with OKEN Scanner

BOALA ISCHEMICĂ DE CORD

Boala ischemică de cord a devenit una dintre cauzele obişnuite de moarte în ţările dezvoltate.

Pentru diferenţierea factorilor genetici de cei peristatici s-au studiat, aşa cum era de aşteptat, gemenii. Rezultatele celei mai importante cercetări făcute pînă acum sînt redate în tabelul care urmează.

Tabelul 43

Boala ischemică de cord la gemeni (după Harvald şi Hauge, 1970)

Sex	Zigoziţie	Rata de concordanţă	
		Nr.	%
B	M Z	30/77	39
	D Z	32/122	26
F	M Z	12/27	44
	D Z	8/54	14
B—F	D Z — ♂ proband	7/53	13
	D Z — ♀ proband	8/19	42

Concordanţa este mare printre monozigoţii de sex feminin, însă ea este semnificativ mai mare şi printre bărbaţii monozigoţi.

Dar concordanţa apare foarte mare şi printre dizigoţi, atunci cînd probandul este o femeie. Această observaţie nu infirmă însă presupunerea că ereditatea intervine în geneza tulburării.

S-a presupus că factorii de mediu pot acoperi la bărbaţi prezenţa eredităţii. La femei, importanţa circumstanţelor mezologice este mai puţin importantă. Mai mult, importanţa eredităţii ar fi mai puternică în familiile în care femeile sînt afectate. Astfel s-ar explica concordanţa întîlnită la gemenii dizigoţi de sex deosebit, cînd probandul este de sex feminin.

Studii familiale

S-a studiat de cîteva ori concentrarea familială a cazurilor de boală ischemică de cord. Toate cercetările au dus la concluzia că riscul recurenţei este semnificativ mai mare în familiile în care

Scanned with OKEN Scanner

a apărut un caz, decît în familiile în care tulburările ischemice de cord sînt absente.

Concentrarea familială poate fi rezultatul eredității, dar și al mediului comun familial — alimentație, fumat etc.

Riscul recurenței

În cazul în care unul dintre membrii familiei are boala ischemică de cord, riscul pentru ceilalți membri ai familiei este semnificativ mai mare decît riscul populației generale.

Riscul este în funcție de sexul probandului, de vîrsta la care a făcut tulburarea, de sexul și de vîrsta rudelor apropiate (după Slack și Evans, 1966).

Tabelul 44

Riscul recurenței bolii ischemice în funcție de vîrstă și sex

Vîrsta rudelor care au murit din cauza bolii ischemice de cord	Vîrsta bărbaților la începutul bolii ischemice de cord	
	35—54	55—
Bărbați	Risc	Risc
35—54	5,16	2,04
55—	2,57	1,59
Femei		
35—64	2,75	1,52
65—	1,13	2,83
	Vîrsta femeilor la începutul bolii ischemice de cord	
	35—64	65
Bărbați		
35—54	6,44	—
55—	2,29	5,00
Femei		
35—64	6,92	—
65—	1,21	2,56

Aceasta înseamnă că riscul recurenței este de 1/12 pentru rudele masculine ale probanzilor bărbați, de 1/10 pentru rudele masculine ale probanzilor femei, de 1/36 pentru rudele feminine ale

Scanned with OKEN Scanner

probanzilor bărbaţi şi de 1/13 pentru rudele feminine ale probanzilor femei.

Slack şi Evans (1966) au observat că bărbaţii din familiile în care o rudă „tînără" a făcut o boală ischemică de cord, au mai multe şanse de a face o hemoragie cerebrală decît restul populaţiei. Riscul pentru accidentele vasculare cerebrale este de patru ori mai mare.

FIBROELASTOZA ENDOCARDIACĂ

Se pare că tulburarea ar fi condiţionată de o mutaţie recesivă în formă homozigotă. De aceea riscul reapariţiei ar fi foarte mare: 25%. Există totuşi unele rezerve asupra posibilităţii şi de aceea riscul recurenţei după naşterea unui singur copil nu pare mai mare de 1/10. După doi afectaţi, riscul creşte la 25%.

BLOCUL ATRIO-VENTRICULAR

Ca şi fibroelastoza endocardiacă, blocul atrio-ventricular complet sau incomplet pare rezultatul unei mutaţii recesive în formă homozigotă. Deoarece nu se ştie cu siguranţă dacă nu cumva există şi alte cauze, riscul recurenţei în fratriile cu un singur afectat este de 1/10. După doi afectaţi, se presupune că tulburarea este recesivă şi riscul devine 25%.

Scanned with OKEN Scanner

XIII

GENETICA TULBURĂRILOR DIGESTIVE

Este sigur că numeroase tulburări digestive sînt condiţionate genetic. Deseori ele intră în grupa erorilor înnăscute de metabolism. Alte tulburări însă au o origină necunoscută. Singurul fapt important pentru genetician este concentrarea lor familială. De cele mai multe ori, ea este însă slabă, mai mare oricum decît în restul populaţiei. De aceea, am inclus în acest capitol numai o parte dintre ele, pe acelea în care există suficiente date pentru a aprecia riscul recurenţei.

ULCERUL GASTRO-DUODENAL

Constituie una dintre cele mai frecvente boli ale lumii contemporane. De altminteri afost inclusă printre bolile civilizaţiei. Incidenţa în populaţia generală oscilează între 4,6—5,8% printre bărbaţi şi între 0,68—1,9% printre femei (Dubarry-Bancons, 1973).

Există şi variaţii geografice importante. Printre spaniolii din sud-vestul Franţei incidenţa ajunge la 16% (Vague-Favier 1953). Valori foarte mari au fost întîlnite şi în Corsica, în Indonezia printre chinezi şi la populaţiile de pe platourile înalte ale Anzilor.

Sub raport genetic, ulcerul gastric şi ulcerul duodenal constituie — cel puţin aşa se pare — o singură entitate. Singura dovadă în acest sens o constituie prezenţa celor două forme în aceeaşi familie. S-a susţinut însă şi ipoteza că cele două forme sînt independente genetic.

Ulcerul duodenal apare mai des decît cel gastric (3 : 1).

Importanţa eredităţii este susţinută de :

Scanned with OKEN Scanner

Studiul gemenilor

Toate cercetările au demonstrat că rata de concordanţă este mai mare la monozigoţi decît la dizigoţi. În 1960, într-o sinteză consacrată acestui subiect, Levrat şi colab., arătau că rata concordanţei printre monozigoţi este de 78%, în timp ce printre dizigoţi este de numai 33%.

Mai mult, la monozigoţi boala începe frecvent la aceeaşi vîrstă, are aceeaşi localizare, aceeaşi evoluţie şi puseele sînt declanşate de factori similari. Unele observaţii sînt remarcabile. Astfel s-au raportat gemeni monozigoţi care au făcut simultan perforaţii.

Concentrarea familială, Folosind criterii foarte riguroase, Levrat şi colab. (1962) au arătat că în cel puţin 15,5% dintre cazuri ulcerul are caracter familial. Foarte frecvent sînt afectaţi cel puţin 3 membri ai familiei. În alte serii, incidenţa familială era şi mai mare (45%). Levrat şi colab. remarcau că ulcerele familiale apar deseori (44% din cazuri) înainte de vîrsta de 21 de ani.

Mod de transmitere

Ca în toate bolile cu frecvenţă mare, tulburarea poate fi întîlnită uneori de-a lungul mai multor generaţii, iar alteori la mai mulţi membri ai aceleeaşi fratrii. Aşa se explică de ce în cursul anilor ulcerul a fost atribuit fie unei mutaţii dominante autozomale fie unei mutaţii recesive în stare homozigotă.

Nici una dintre ipoteze n-a rezistat criticilor. Pentru a explica numeroasele excepţii cunoscute s-a făcut apel la factorii de mediu şi la penetranţă. Dintre criticile aduse, menţionăm două :

— proporţia de femei afectate este mult mai mică decît cea aşteptată teoretic în cadrul ipotezei monofactoriale ;

— pentru a explica marele număr de cazuri sporadice, trebuie presupus că rata de mutaţie este excepţional de mare.

În faţa acestor dificultăţi se admite că ulcerul este condiţionat poligenic (Fodor şi colab., 1971).

Grupele sanguine şi ulcerul.

După ce în 1954 s-a observat o asociaţie între ulcerul peptic, carcinomul gastric şi grupele sanguine AB0, un număr impresionant de lucrări au urmărit aceeaşi problemă. Este mai mult sau mai puţin bine stabilit, diferenţele între serii sînt totuşi mari, că grupa 0 este semnificativ mai des prezentă la bolnavii cu ulcer duodenal (35%). Mai puţin clară este asociaţia aceleeaşi grupe cu ulcerul gastric.

Scanned with OKEN Scanner

S-a observat de asemeni că incidența non secretorilor este mai mare printre bolnavii cu ulcer decît în populația generală. Asociația este evidentă doar pentru bolnavii cu leziuni prepilorice. Dar toate cercetările care au urmărit asociația dintre grupele sanguine și patologie au fost frecvent și violent criticate. Oricum nu există nici o explicație a modului în care grupele sanguine ar putea favoriza apariția ulcerului.

Riscul recurenței

Deși s-au făcut numeroase cercetări familiale riscul recurenței nu este bine stabilit. După datele lui Galeazzi și Gualandri (1970) riscul recurenței pentru surorile probandului este puțin mai mare (3,89%) decît riscul populației generale (3,2%) și semnificativ crescut pentru frații probandului (12,16%).

Nu se știe care este riscul recurenței în cazul în care unul dintre părinți este afectat. Putem presupune că este de cel puțin 20%, egal cu incidența minimă a cazurilor de ulcer întîlnită în antecedentele bolnavilor.

Este greu de spus dacă prezența grupei sanguine 0 și a statusului secretor constituie un factor favorizant. După părerea lui Marcus (1969) cel mai mic risc îl au secretorii A, B și AB. Față de acest grup, riscul crește progresiv la secretorii 0 (1,35 : 1), la nonsecretorii A și B (1,60 : 1) și îndeosebi la nonsecretorii 0 (2,5 : 1).

S-a observat de asemeni că persoanele 0 au mai frecvent decît persoanele A, B și AB hemoragii și perforații. Aceste constatări au însă o valoare pur orientativă.

STENOZA PILORICĂ HIPERTROFICĂ

Este o entitate bine cunoscută și deosebit de gravă. Sub raport clinic se disting două forme, una congenitală și una a adultului. Se pare că ambele au aceeași origină, sînt condiționate poligenic. Presupunerea este sprijinită de faptul că ambele au aceeași imagine anatomo-histologică și de faptul că pot apare în aceeași familie (Raia și colab., 1956 ; Zavala și colab., 1969).

Tulburarea este relativ frecventă. După informații ceva mai vechi, ea este $3^0/_{00}$. După date ceva mai noi, frecvența oscilează între $1-5^0/_{00}$ (Carter—Evans, 1969; Mylotte 1973). Trebuie remarcat însă că aceste valori au fost găsite în Anglia și S.U.A. și că nu se știe cert dacă în alte regiuni frecvența este mai mare sau

Scanned with OKEN Scanner

mai mică. Se pare că malformația ar fi mai rară în populațiile asiatice și cele africane (Donovan-Stanley Brown, 1962 ; Swann 1961). Nu se știe de asemeni dacă frecvența crește sau scade. În Suedia pare să aibe loc o scădere a incidenței.

Hipertrofia pilorică a adultului este excepțional de rară. Uneori ea apare în copilărie într-o formă atenuată.

Băieții sînt mult mai des afectați decît fetele. Sex-ratio este 4—5 : 1. Aceasta înseamnă că la fiecare 200 de nou-născuți băieți unul va fi afectat.

Studiul gemenilor. Cercetările gemelologice au arătat că concordanța la gemenii monozigoți este mare. Pentru gemenii dizigoți nu există date concludente, dar în măsura în care pot fi analizate informațiile actuale, frecvența ar fi mult mai mică decît la monozigoți. De pildă, Lejeune a studiat 35 de perechi de monozigoți și a găsit o concordanță de 71,7%. Concordanța la dizigoți era de numai 17,5%. Metrakos (1953) a ajuns la concluzii similare : 66,7% la monozigoți și 3,4% la dizigoți.

Concentrarea familială

După datele lui Carter (1971) concentrația familială depinde de doi factori : sexul probandului și gradul de rudenie. Frecvența afecțiunii printre rudele copiilor afectați este redată de tabelul care urmează.

Tabelul 45

Stenoza pilorică : peocentul rudelor afectate în comparație cu populația generală (după Carter, 1971)

	Frați	Surori	Fii	Fiice	Nepoți	Nepoate	Veri primari	Verișoare primare
Probandul-băiat	3,8	2,7	5,5	2,4	2,3	0,4	0,9	0,2
Populația generală	×8	×27	×11	×24	×4,5	×4	×2	×2
Probandul-fată	9,2	3,8	18,9	7,0	4,7	0,0	0,7	0,3
Populația generală	×18	×38	×38	×70	×9	×0	×1,5	×2,5

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 46

Riscul recurenței

Sexul probandului	Frați	Surori	Fii	Fiice
Bărbat	4	2,5	5	2,3
Femeie	10	4	20	7

Din acest tabel ies în evidență cîteva aspecte importante:

— frecvența cazurilor familiale este mai mare atunci cînd probandul este femeie: 20%, dintre fii ei și 7% dintre fiicele ei sînt afectați;

— cînd probandul este bărbat, frecvența copiilor afectați este mult mai mică: 5% dintre fii și 2,5% dintre fiice sînt afectate.

În cazul în care mai există și alt afectat în familie, riscul se dublează.

Sfatul genetic va depinde de sexul persoanei afectate. În cazul în care mama a avut hipertrofie pilorică, ar fi indicat studiul sexului embrionului. Dacă el este băiat, riscul de a fi anormal este foarte mare. Dacă embrionul este feminin, riscul recurenței este acceptabil.

Forma adultă

Frecvența tulburării este necunoscută. Deși se presupune că este extrem de rară, n-ar fi exclus ca numărul cazurilor să nu fie așa de mic, deoarece o parte dintre cazuri nu sînt diagnosticate corect sau deoarece variabilitatea anatomo-clinică este mare.

Așa cum remarcam mai înainte și ea ca și forma congenitală pare să fie condiționată poligenic.

Cazurile izolate n-au fost publicate. Au fost raportate mai multe familii cu doi sau mai mulți afectați. Ele n-au o semnificație deosebită.

Dat fiind numărul mic de cazuri familiale cunoscute este greu de spus dacă riscul recurenței este similar celui întîlnit în forma congenitală. S-ar putea ca el să fie mai mic, deoarece au mai puțin gene pentru malformație. Așa s-ar explica de altminteri și raritatea afecțiunii printre rudele mai îndepărtate (Mc Connell, 1966).

Scanned with OKEN Scanner

BOALA LUI HIRSCHPRUNG (MEGACOLONUL CONGENITAL, AGANGLIONOZA)

Din punct de vedere clinic s-au deosebit două tipuri de megacolon : 1) boala lui Hirschprung cu segment scurt,—implică rectul şi uneori şi ansa sigmoidă. Este forma cea mai frecventă (82%) ; 2) boala lui Hirschprung cu segment lung, anomalia cuprinde tot intestinul, uneori pînă în partea inferioară a ileonului. Această formă este întîlnită în 17% dintre cazuri. Numai în 1% dintre cazuri este afectat tot intestinul (Bodian-Carter, 1963).

Afecţiunea este relativ rară : 1/2 000—1/10 000 în Anglia, de 1/12 000 în R.F. Germania (Althoff, 1962) şi de 1/5 000 în Cincinnati (U.S.A.) (Passarge 1967).

Sex-ratio. În general băieţii sînt mult mai frecvent afectaţi decît fetele (4 : 1). Raportul este şi mai mare, în forma cu segment scurt (7 : 1) dar este 1 : 1 în forma cu segment lung.

După toate probabilităţile boala este condiţionată poligenic. Despre rolul factorilor de mediu se ştie puţin. S-a observat doar o creştere uşoară a vîrstei mamelor care au născut copii normali. Studiul gemenilor a adus puţine informaţii importante. Cele mai utile au fost furnizate de cercetările familiale.

Concentrarea familială este destul de mică. În mod obişnuit este întîlnită doar la membrii fratriei. S-au descris şi cîteva familii în care erau afectaţi unul dintre părinţi şi copiii lui, tatăl şi trei copii în observaţia lui Rosin şi colab., (1950). S-a observat că în aceeaşi fratrie apare acelaşi tip de malformaţie. Dacă primul copil are forma cu segment lung, de pildă, şi al doilea copil va avea aceeaşi formă. Această observaţie sugerează că cele două forme ar putea fi independente genetic.

Asociaţii. Aganglionoza apare uneori la copii cu aberaţii cromozomiale. Relativ frecvent (0,5%) este întîlnită la copii cu sindrom Down. Semnificaţia asociaţiei este necunoscută. Excepţional de rar a fost menţionată printre purtătorii mozaicului 45, X/46, XX/47, XXX. S-a mai menţionat prezenţa aceleeaşi malformaţii că este o asociaţie fortuită.

Copii cu aganglionoză au mai multe malformaţii congenitale diverse decît populaţia generală (10%). Cu excepţia anomaliilor tractului genito-urinar nu există nici o malformaţie constantă.

Riscul general al recurenţei este mic : 3,6%. Cînd probandul este băiat, riscul pentru ceilalţi copii este 2,6% ; cînd este fată, riscul este semnificativ crescut : 7,2%. Riscul depinde şi de forma clinică. În forma cu segment scurt, riscul este de 5% pentru fraţii probandului şi de numai 1% pentru surori. În forma cu seg-

Scanned with OKEN Scanner

ment lung, riscul este semnificativ mai mare, 12,5% indiferent de sex (Passarge 1967). Deci riscul nu poate fi stabilit corect decît după cunoaşterea formei clinice.

ATREZIA BILIARĂ EXTRAHEPATICĂ

Această malformaţie pare să fie rară : 1/25 000 de nou-născuţi (Danks-Bodian, 1963).

Origina tulburării este necunoscută. S-a sugerat că ar putea fi condiţionată poligenic. În orice caz, concentraţia familială a cazurilor este foarte mică.

Băieţii sînt mai frecvent afectaţi decît fetele. Sex-ratio este de aproximativ 4 : 1.

Riscul recurenţei este greu de stabilit. Se presupune că în familiile în care există un singur copil afectat, riscul nu este mare. Dacă sînt doi copii afectaţi, riscul este 1 : 20 (Nevin şi col. 1969).

BOALA CELIACĂ

Această tulburare se caracterizează prin tulburări de absorbţie şi atrofie viloasă a jejunului. După eliminarea glutenului din alimentaţie fenomenele clinice dispar.

Boala este rară : 1 : 1850 de nou-născuţi în Edinburgh (Mc Crae, 1969). Există însă şi importante variaţii geografice. În Londra incidenţa ar varia între 1/2000 şi 1/6000. În Irlanda de vest frecvenţa este considerabil mai mare 1/597 printre copii şi 1/303 printre adulţi (Mylotte şi colab., 1973).

Origina tulburării este incertă. S-ar putea să fie condiţionată de o deficienţă de IgA. Studii genetice mai vechi şi mai noi sugerează că ar fi o tulburare poligenică.

Incidenţa familială este variabilă. Mc Crae (1969) care a studiat rudele a 100 de copii afectaţi a găsit numai 6 familii cu doi afectaţi.

Tabelul 47

Incidenţa familială în boala celiacă

Ruda	Nr. cazuri	Afectaţi
Fraţi şi surori	317	2
Părinţi	198	0
Unchi şi mătuşi	902	1
Veri	1 373	3

Scanned with OKEN Scanner

În alte cercetări concentraţia familială este evident mai mare, între 8 şi 11% (Mylotte, 1973). Ca atare riscul recurenţei nu este neglijabil.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE ANUSULUI ŞI RECTULUI

Cu numele de imperforaţie anală au fost incluse anomalii diverse ale anusului şi rectului, care duc la moarte sau antrenează tulburări grave.

Incidenţa malformaţiei pare foarte mare. Astfel Schapiro (1950) studiind 77 979 de naşteri consecutive, a găsit o frecvenţă de 1/800. În alte serii frecvenţa este mult mai mică 1/1500—1/10 000.

Frecvent sau foarte frecvent imperforaţia anală este asociată cu malformaţii diverse, îndeosebi ale aparatului urinar şi ale scheletului.

Sex ratio

Cele două sexe sînt la fel de frecvent afectate. Origina malformaţiei este incertă. Numărul gemenilor studiaţi pînă acum este destul de mic. Tünte (1969), care a sumarizat datele cunoscute, observă că discordanţa pare să fie regulă. Ca atare ereditatea nu joacă un rol important în geneza malformaţiei.

Concentrarea familială este mică. S-au raportat mai multe familii în care existau doi copii afectaţi (Norris şi colab., 1949) sau în care malformaţia s-a transmis în două sau trei generaţii. Pe baza lor s-a emis ipoteza că cele mai multe cazuri de imperforaţie anală ar fi condiţionate poligenic.

Riscul recurenţei este mic: 1% (Anderson-Reed, 1954). Dar nu putem încă deosebi această formă — dacă într-adevăr există — de cazurile condiţionate de o singură mutaţie genică. S-au descris mai multe familii în care malformaţia s-a transmis recesiv legat de sex şi dominant autozomal.

Foarte rar imperforaţia anală este asociată cu alte malformaţii: anomalii scheletice (absenţa unor degete, clinodactilie, picior plat, metatarsiene fuzionate), anomalii ale urechii şi surditate (sindromul Townes-Brocks, 1972). Sindromul se transmite dominant autozomal. În sindromul Say-Gerald (1968) imperforaţia anală este asociată cu polidactilie şi anomalii vertebrale.

Scanned with OKEN Scanner

BOALA LUI CROHN

Această boală este foarte rară. Frecvența ei variază însă de la o populație la alta. În medie, în populațiile europene, incidența anuală este de 1/10 000 (Mc Connell, 1970). Origina tulburării este neclară. Nu se știe încă dacă factorii de mediu au sau nu un rol important.

Studiul gemenilor a adus puține informații concludente. În general concordanța este mai mare la monozigoți decît la dizigoți. Monozigoții fac boala cam la aceeași vîrstă.

Cercetările familiale au arătat că printre rudele bolnavilor boala apare mai frecvent decît în populația generală. Frecvența variază de la o cercetare la alta, între 2,2 și 6,5% (Mc Connell, 1970). Frecvența printre rudele de gradul I este mai mică: 1%. Ca atare riscul recurenței este cu totul neglijabil.

BUZA DE IEPURE ȘI FANTA PALATINĂ

Cele două malformații se dezvoltă în două momente diferite ale embriogenezei. Prima, buza de iepure, apare în săptămîna a 8-a de viață intrauterină, iar ultima, două săptămîni mai tîrziu. De aceea buza de iepure (B.E.) poate fi însoțită, sau nu, de palatoschizis în timp ce fanta palatină (F.P.) apare deseori izolat.

Buza de iepure apare de obicei unilateral. În asemenea cazuri este situată preferențial în partea stîngă. Marea majoritate a despicăturilor labiale bilaterale se asociază cu o despicătură palatină.

Frecvența

Ca în multe alte malformații congenitale frecvența buzei de iepure și a fantei palatine variază considerabil de la o populație la alta și de la o rasă mare la alta. Printre europizi frecvența medie la naștere este de 1‰ (Leck, 1969). Printre mongolizi frecvența este dublă 2‰ și se datorește îndeosebi creșterii incidenței femeilor cu B.E. Printre populațiile negride, frecvența este de numai 0,4‰. Buza de iepure cu sau fără fantă palatină este de 1,5—3 ori mai frecventă decît fanta palatină izolată.

Cea mai mare frecvență a buzei de iepure ± fanta palatină, cunoscută pînă acum a fost întîlnită în Islanda: 1,78‰ (Moller). Este interesant că frecvența F.P. izolate rămîne aceeași în cele trei mari rase.

Scanned with OKEN Scanner

S-a constatat însă că numeroşi embrioni cu BE ± FP şi cu FP asociată cu alte malformaţii sînt eliminaţi spontan.

Raportul între sexe

Buză de iepure cu sau fără despicătură palatină apare mai frecvent la băieţi. Tabelul care urmează sumarizează datele celor mai importante cercetări făcute pînă acum (tabel 48).

Aproximativ 2/3 dintre afectaţi sînt băieţi. S-a observat apoi că numărul băieţilor creşte paralel cu gravitatea malformaţiei. Despicătura palatină izolată este întîlnită mai frecvent printre fete.

Tabelul 48

Frecvenţa buzei de iepure la băieţi

Nr. cazuri studiate	Băieţi %	Autor
7 139	65	Hay, 1971
1 513	66	Gilmore şi Hofman, 1966
990	63	Conway şi Wagner, 1965
498	70	Fogh Anderesen, 1942
462	65	Stevenson şi colab., 1966
418	70	Wolff şi colab., 1963
386	65	Knox şi Brathwaite, 1963

Procentul variază însă de la o cercetare la alta. În seria lui Babbott şi Ingalls (1962), fetele constituie 73% din totalul afectaţilor. La cealaltă extremă sînt observaţiile lui Conwoy şi Wagner, 1965. În seria lor raportul între băieţi şi fete este aproape 1 : 1 (49/51).

Etiologie

Cercetările genetice au demonstrat că cele două anomalii sînt independente. Dovadă este distribuţia lor familială. În familiile în care există doi sau mai mulţi bolnavi cu buză de iepure asociată sau nu cu fantă palatină, aproape toţi afectaţii au acelaşi tip de malformaţie, în timp ce în familiile cu palatoschizis se observă în majoritatea cazurilor numai palatoschizis (Woolf, 1971). Numai o serie studiată în Tasmania face excepţie. În această populaţie rudele bolnavilor cu B.E cu sau fără S. P au mai des decît ar fi de

Scanned with OKEN Scanner

așteptat teoretic, S.P izolată; bineînțeles există și cazuri cu buză de iepure cu sau fără despicătură palatină (Rank-Thompson, 1960).

Ar fi de asemeni independentă genetic buza de iepure mediană. Aceasta este însă o anomalie foarte rară.

Cele două malformații pot apare izolat, pot apare în cadrul unor sindroame genetice, condiționate de o mutație genică sau de o aberație cromozomială, pot fi consecința acțiunii unor factori teratogeni sau, marea majoritate, pot fi rezultatul interacțiunii ereditate-mediu (grupul multifactorial).

După datele sumarizate de Fraser (1970), buza de iepure cu sau fără fantă palatină sau fantă palatină izolată se întîlnește în cel puțin 50 de sindroame. Dintre acestea, aproximativ 30 sînt cert ereditare, cu mod de transmitere cunoscut: 14 dominant autozomal, 13 recesiv autozomal, 3 legate de sex.

Iată cîteva dintre sindroamele cu transmitere dominantă:

— Buză de iepure cu sau fără fantă palatină și cu chiste mucoase ale buzei inferioare (Van der Woude);

— Buză de iepure-fantă palatină, displazie ectodermală și ectrodactilie (Rüdiger-Freire-Maia);

— Fantă palatină, camptodactilie și picior strîmb (Gordon);

— Buză de iepure asociată cu fantă palatină și sindactilie (Fuhrmann-Vogel);

— Buză de iepure cu fantă palatină și ectrodactilie (Walker-Clodius).

Dintre sindroamele recesive menționăm:

— Despicătură palatină, înapoiere mentală și anomalii ale extremităților (Palant);

— Buză de iepure, fantă palatină, chiste mucoase ale buzei inferioare, pterigiu popliteal, anomalii digitale și genitale (Klein).

În unele sindroame apare doar fantă palatină — condrodistrofia calcificantă congenitală (25%), nanismul diastrofic (25%), sindromul oto-palato-digital (Dudding).

Toate se transmit recesiv.

Aceeași malformație este una dintre caracterele sindromului Weinstein-Cohen (despicătura palatină cu hipertelorism și proeminență frontală mediană). Apare de asemenei în sindromul de hipospadias, hipertelorism (se asociază uneori și buza de iepure). Cele două sindroame se transmit recesiv legat de sex.

Fanta palatină izolată se întîlnește frecvent și în sindromul Smith-Lemli-Opitz (40%), precum și în sindromul de Lange (10%). Originea lor este însă incertă.

În total 2,3% dintre toate cazurile — îndeosebi despicăturile palatine izolate — sînt asociate cu alte malformații.

Scanned with OKEN Scanner

Malformația complexă se întîlnește și în cîteva sindroame condiționate de anomalii cromozomiale:

— trizomia D;
— trizomia E;
— sindromul XXXXY.

*

Extrem de rar malformația apare la copii născuți din mame care au făcut rubeolă sau care au luat thalidomidă în primele luni de sarcină.

În condiții experimentale fanta palatină apare relativ ușor la anumite animale, după administrarea de hormoni corticoizi. Frecvența despicăturii palatine variază însă de la o linie la alta și de la o specie la alta. Șoarecele și iepurele sînt cele mai sensibile animale cunoscute pînă acum. Șobolanul este însă rezistent. (Walker, 1971). Nu s-a demonstrat însă cert că aceiași hormoni sînt teratogeni și la om.

*

Așa cum am menționat, cele mai multe cazuri sînt condiționate poligenic. Afirmația este sprijinită de mai multe argumente. Se știe că în orice condiție normală sau patologică controlată genetic sau parțial genetic, rata de concordanță este mai mare printre gemenii monozigoți decît printre cei dizigoți. Puținele cercetări făcute pînă acum confirmă această premiză.

S-a mai observat că concordanța este mai mare printre gemenii monozigoți cu buză de iepure izolată sau asociată cu fantă palatină decît printre gemenii care au numai despicătura palatină. Apoi s-a constatat că gemenii concordanți nu prezintă anomalii identice (Pruzansky, 1970).

Tabelul 49

Concordanța și discordanța la gemenii cu B.E. + F.P. sau F.P. (după Gorlin)

	Buză de iepure cu sau fără fantă palatină		Fantă palatină	
	N	Concordanța %	N	Concordanța %
Monozigoți	53	37,7	17	23,5
Dizigoți	86	8,1	20	10,0

Concentrarea familială

Ca în toate tulburările condiționate poligenic frecvența cazurilor scade pe măsură ce scade și gradul de rudenie cu probandul. Cele mai multe cazuri sînt întîlnite printre rudele de gradul I și cele mai puțin printre cele de gradul III și mai mult, ca în tabelul următor, rezultat al unei mari cercetări făcute în Utah (Woolf, 1971).

Tabelul 50

Frecvența cazurilor de buză de iepure cu sau fără fantă palatină printre rudele copiilor afectați

Istoria familială	Nr. total de frați și surori	Frecvența %
Niciuna	848	2,24
Afecțiuna prezentă la rude de gradul IV	298	3,69
Afecțiunea prezentă la rude de gradul III	87	6,90
Afecțiunea prezentă la rude de gradul II	111	9,91
Afecțiunea prezentă la unul dintre părinți	45	15,55

Factorii de mediu

Rolul condițiilor mezologice este mai puțin clar. Se pare că nu există variații anuale și sezoniere semnificative.

Rangul nașterii, aparent, influențează incidența malformației. Atît BE ± FP cît și F.P sînt întîlnite semnificativ mai rar printre primii născuți. În acest grup însă intră semnificativ mai mulți copii cu malformații multiple.

Există de asemeni o relație între vîrsta mamei și riscul nașterii unui copil cu B.E ± F.P, dar nu și între vîrsta mamei și riscul de a avea un copil cu F.P., izolată. Riscul crește printre mamele care au trecut de 35 de ani. S-ar putea ca și vîrsta tatălui să aibă o influență asemănătoare, cel puțin, în cazul B.E ± F.P, deși semnificația acestui factor este mai greu de reliefat.

Scanned with OKEN Scanner

Microforme

În ereditatea poligenică, teoretic vorbind, ar putea fi acceptate cu microforme, așa cum scria Fraser (1970) „orice deviație de dezvoltare care indică că persoana implicată a fost lîngă pragul de dezvoltare pentru buza de iepure" (p. 345). Evidențierea lor este însă foarte dificilă. Orice asemenea caracter trebuie să fie mai frecvent printre rudele afectaților decît în populația generală. Cum seriile de control sînt greu de constituit, cele mai multe dintre micile deviații considerate microforme sînt discutabile. În acest grup au fost incluse și apoi contestate: hipertelorismul, hipotelorismul, defectele în segmentele nasopalatine. Se pare că adevărate microforme sînt uvula bifidă, palatul asimetric, incompetența palatofaringiană congenitală și occipitalizarea atlasului.

Malformații sociale

În mod obișnuit în tulburările condiționate poligenic nu se adaugă alte malformații sau oricum nu mai frecvent decît ar fi de așteptat în cazul unor asociații întîmplătoare. Așa a observat și Woolf (1971). Totuși Greene (1963) a remarcat că 9—25% dintre copiii cu buză de iepure cu sau fără palatoschizis au și alte malformații. Un fenomen similar a fost observat de Popescu și Ghițescu (1971) precum și de Tanaka (1972). Ultimul sublinia că cele mai multe malformații (23%) apar la copii cu fantă palatină izolată. Două malformații apar deosebit de des: hernia inguinală și boala congenitală de șold.

Riscul reapariției

Riscul reapariției B.E ± F.P depinde de prezența sau absența malformației la unul dintre părinți, de numărul celorlalte rude afectate, de gravitatea defectului și de sexul probandului (Fraser, 1970, Woolf, 1971).

Cînd părinții sînt normali, riscul de a avea un nou copil afectat este relativ mic: 4%.

După doi copii afectați riscul pentru următorul crește la 9%. În cazul în care printre rudele probandului, cu excepția părinților, mai există un afectat riscul este ceva mai mic: 7%.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă unul dintre părinţi este anormal, la fel şi unul dintre copii, riscul recurenţei ajunge la 20%.

Riscul reapariţiei despicăturii palatine izolate este destul de mic. Cînd unul dintre părinţi are această malformaţie, riscul de a avea un copil cu aceeaşi malformaţie este de numai 5%.

Riscul recurenţei depinde şi de gravitatea malformaţiei. El este de 5,7% în caz de B.E bilaterală + F.P ; de 4,2% în cazurile de BE unilaterală + FP şi de numai 2,6% în cazurile de B.E (Fraser, 1970). Intervine, aşa cum se menţiona anterior, şi sexul probandului.

Tabelul 51

Efectul sexului probandului asupra riscului recurenţei (după Fraser, 1970)

Sexul probandului	BE±FP		FP	
	Nr. copii	Afectaţi %	Nr. copii	Afectaţi %
♂	1 908	3,9	96	6,3
♀	1 008	5,0	239	2,3

Aşa cum se observă, dacă probandul este băiat, riscul este substanţial mai mare decît în cazul în care este fată.

Nu se ştie încă dacă prezenţa unor microforme în familiile probanzilor măreşte sau nu riscul recurenţei. Teoretic ar trebui să crească într-un grad oarecare acest risc. În orice caz printre rudele apropiate ale copiilor malformaţi se observă un procent mai mare decît în populaţia generală, de uvulă bifidă şi de asimetrie palatină.

Scanned with OKEN Scanner

XIV

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat constituie una dintre cele mai frecvente tulburări întîlnite în lumea contemporană. Afirmaţia este valabilă îndeosebi pentru regiunile bine dezvoltate. În cele mai multe dintre aceste regiuni incidenţa este mai mare de 1%. Pe alocuri ajunge la 2 sau chiar 3%. La New York, de pildă, frecvenţa ajunge la 3,2% (Greenberg şi Wasserstrom, 1956). La Bucureşti, după datele lui Pavel şi Pieptea (1965), incidenţa era de 0,60%, dar după părerea lor numărul real al diabeticilor este dublu. De altminteri, s-a ajuns la concluzia că pentru fiecare diabetic cunoscut există încă unul nedepistat.

S-a observat însă că în unele populaţii : eschimoşi, negrii din sudul Rodeziei şi din Ghana, tulburarea este foarte rară (Milcu, Maximilian, Ionescu, 1968).

Există şi cîteva excepţii bizare : cîteva populaţii amerindiene şi cîteva comunităţi indiene din Transvaal, în care 30—40% dintre locuitori au o hiperglicemie provocată de tip diabetic.

Diabetul zaharat este relativ rar la copii ; 1% printre copiii de vîrstă şcolară din Anglia (Chance, 1969). Dintre diabeticii adulţi numai 3,5—5% au fost descoperiţi înainte de 15 ani. Aceste date sînt valabile pentru ţările dezvoltate. În regiunile slab dezvoltate, sau cel puţin aşa pare, tulburarea este foarte rară sau chiar absentă. Pe măsură ce urbanizarea se accentuează şi standardul de viaţă creşte, creşte şi numărul cazurilor de diabet infantil şi juvenil.

Frecvenţa diabetului clinic creşte paralel cu vîrsta. Iată datele unor mari cercetări efectuate între 1957—1959 în SUA (U.S. National Health Survey) şi între 1961—1963 în Suedia (tabel N 52).

Aşa cum se remarcă, în toate grupele de vîrstă, în care există date comparative, diabetul este mai frecvent în Suedia. După 45 de ani, femeile sînt mult mai des diabetice decît bărbaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 52

Prevalența diabetului zaharat în SUA și Suedia pe grupe de vîrstă

Vîrsta	SUA		Suedia	
	Bărbați %	Femei %	Bărbați %	Femei %
0—24	0,11	0,07	—	—
25—44	0,49	0,38	1,1	1,1
45—54	1,12	1,37	2,1	1,9
55—64	2,52	3,15	3,2	4,9
65—74	3,44	5,03	4,5	8,7
75+	3,15	3,88	5,4	9,9

*

Diabetul zaharat rămîne una dintre marile enigme ale geneticii medicale. Deși s-au făcut nenumărate cercetări, nu se știe care este rolul eredității și rolul mediului în apariția tulburării.

Vom începe prin a prezenta informațiile care sugerează că dezvoltarea diabetului reclamă prezența unui important coeficient ereditar.

Diabetul zaharat la animale

Se cunosc mai multe specii de animale : cîinele, pisica, șoarecele, hamsterul, care fac spontan diabet. Dintre acestea, numai în cîteva sușe de șoareci și de hamster chinez apare un sindrom asemănător celui uman, cert ereditar.

Astfel, în sușa de șoareci C57 BL/Ks a apărut o tulburare metabolică similară diabetului uman, cu debut tardiv. Anomalia este condiționată de o mutație recesivă în stare homozigotă. Șoarecii homozigoți prezintă de la vîrsta de 3—4 săptămîni, mari depozite de grăsime în regiunea axilară și inguinală. Tot de atunci încep să crească și valorile glicemiei. Se adaugă glicozuria, polidepsia, poliuria și polifagia. Se pare că anamolia genetică antrenează primar un defect în utilizarea periferică a insulinei (Coleman-Hummel 1967).

La o sușe de hamster chinez a fost descoperită de Meier și Yerganian (1959) o mutație recesivă care determină un diabet zaharat insulino-dependent, care seamănă cu cel uman prin diversi-

Scanned with OKEN Scanner

tatea evoluției și a gravității. Caracteristic, pancreasul prezintă leziuni degenerative.

Se cunoaște și o linie de șoareci galben - obeză la care diabetul apare timpuriu, este rezistent la insulină și se transmite dominant autozomal. Diabetul se manifestă numai la heterozigoți. În stare homozigotă mutația este letală.

Este astfel cert că la unele specii animale diabetul este ereditar și se transmite mendeleean.

Diabetul uman

Studiul gemenilor

Toate cercetările au arătat că frecvența concordanței este mare printre gemenii monozigoți cu diabet clinic. Iată numai cîteva dintre concluziile celor mai importante investigații (tabelul 53). Printre gemenii dizigoți concordanța este mai mică.

Tabelul 53

Concordanța diabetului zaharat printre gemenii monozigoți

Nr. gemeni studiați	Cupluri concordante		Autor
	Nr.	%	
33	16	49	White, 1965
37	18	49	Berg, 1939
76	36	47	Harvald-Hauge, 1963
64	40	62	Pyke, 1971
30	9	34	Gottlieb-Root, 1968

Tabelul 54

Concordanța diabetului zaharat printre gemenii dizigoți

Nr. gemeni studiați	Cupluri concordante		Autor
	Nr.	%	
63	2	3	White, 1965
55	9	16	Berg, 1939
239	22	9	Harvald-Hauge 1963
60	2	3	Gottlieb-Rott, 1968

Dacă se studiază numai diabetul chimic, prin toleranța la glucoză, se obțin rezultate mai puțin concludente. În asemenea cercetări se urmărește toleranța la glucoză a geamănului fără diabet în cazul în care celălalt geamăn are diabet chimic.

Tabelul 55

Concordanța diabetului chimic la gemeni

Gemeni monozigoți

Nr. gemeni studiați	Cupluri concordante		Autor
	Nr.	%	
19	13	69	Then Berg, 1939
14	2	14	Gottlieb-Rott, 1968
24	—	aprox. 50	Pyke, 1971

Gemeni dizigoți

Nr. gemeni studiați	Cupluri concordante		Autori
	Nr,	%	
46	11	24	Then Berg, 1939
26	9	35	Gottlieb-Rott, 1968

Seria lui Gottlieb și Rott (1968) este singura în care există o concordanță mai mare printre dizigoți decîte printre monozigoți.

Studiul gemenilor a scos în evidență cîteva aspecte. Astfel, concordanța este în funcție de vîrsta gemenilor studiați. Concordanța este relativ mică (10%) printre gemenii care fac diabet înainte de 40 de ani și mare (70%) cînd diabetul apare după 40 de ani. La gemenii dizigoți, rata de concordanță nu se modifică paralel cu vîrsta (Gottlieb-Rott, 1968). Mai mult chiar, nu se știe cert dacă geamănul cu o curbă de toleranță anormală la glucoză va face diabet. Aceste observații au dus la ipoteza că diabetul chimic și cel clinic nu reprezintă două trepte de expresivitate ale aceleiași gene. S-ar putea la fel de bine ca diabetul biochimic să nu preceadă necesar diabetul manifest. În orice caz cercetările gemelologice sugerează că ereditatea are un rol mult mai important în dezvoltarea diabetului adulților decît în cel juvenil.

Concentrarea familiară

Există, sigur, o anumită concentrare familială a cazurilor de diabet zaharat.

Investigațiile s-au efectuat pe criterii deosebite — clinice sau biochimice — testul de toleranță la glucoză sau la tolbutamidă. De aceea rezultatele diferă de la o cercetare la alta. Concluziile celor mai importante investigații sînt sumarizate în tabelul care urmează.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 56

Prevalența diabetului și a persoanelor cu intoleranță la glucoză printre rudele diabeticilor și ale persoanelor de control (după Rimoin, 1971)

Rudele studiate	Criterii	Procent afectați		Autori
		Diabetici	Control	
Părinți	Clinic	4,8	—	Simpson, 1964
Părinți	Clinic	5,0	—	Harris, 1950
Părinți	Clinic	7,1	—	Thompson-Watson, 1952
Părinți	Clinic	8,3	2,0	Pincus-White, 1934
Părinți	Toleranța la glucoză	24,0	—	Hunter și colab., 1967
Părinți	Toleranța la tolbutamidă	76,0	—	Braunsteiner și colab., 1966
Frați și surori	Clinic	4,3	—	Harris, 1950
Frați și surori	Clinic	4,8	—	Simpson, 1968
Frați și surori	Clinic	5,9	0,6	Pincus-White, 1934
Frați și surori	Clinic	9,0	—	Thompson-Watson, 1952
Frați și surori	Toleranța la glucoză	18	—	Burkeholder, 1967
Frați și surori	Toleranța la glucoza	38,9	—	Kobberling și colab., 1969
Rude apropiate	Clinic	5,3	1,2	Hanhart, 1951
Rude apro-apropiate	Toleranță la glucoză	12,3	6,0	Notelovitz, 1969
Rude apropiate	Toleranță la glucoză	18,0	1	Conn-Fajans, 1961
Rude apropiate	Toleranță la glucoză	25,0	2	Joslin și colab., 1959
Rude apropiate	Toleranță la glucozo-cortizon	26,0	4,0	Conn Fajans, 1961

Scanned with OKEN Scanner

Concluziile sînt puternic influenţate de testul folosit. În timp ce frecvenţa bazată pe date clinice nu trece de 9%, frecvenţa rudelor cu tulburări în metabolismul glucidelor ajunge pînă la 76,0%. Se remarcă însă că aceasta este o valoare extremă. În cele mai multe serii, incidenţa nu trece de 25—26%. Pentru interpretarea exactă a rezultatelor trebuie să se ţină seama de vîrsta persoanelor din seria martor.

Tabelul 57

Frecvenţa diabetului în rudele de gradul I ale diabeticilor şi în populaţia generală (după College of General Practitioners, 1965)

Vîrsta la care s-a pus diagnosticul	a Diabet clinic	b Control	Ratia a/b
0—29	21,4	2,9	7,4/1
30—49	24,5	4,7	5,4/1
50—69	20,3	9,4	2,2/1
70—	22,2	11,4	2,2/1

Se pare astfel că importanţa eredităţii scade paralel cu vîrsta. După 50 de ani, diabetul familial este doar de două ori mai frecvent decît diabetul aparent sporadic.

Rimoin (1971), fără să nege semnificaţia cercetărilor familiale observa că valoarea lor nu este atît de mare cum pare. În adunarea datelor au intervenit mai mulţi factori modificatori :

— Tipul de cercetare ;

— Numărul rudelor incluse în cercetări ;

— Criteriile pe baza cărora a fost definită tulburarea. S-a observat apoi că curba de toleranţă la glucoză este, în medie, anormală la toate persoanele trecute de 70 de ani. Aşa cum remarca Pyke (1970) acest fenomen nu se întîlneşte decît în cazul în care diabetul implică şi un coeficient mezologic mai mult sau mai puţin important.

Factori favorizanţi

Toţi geneticienii sînt de acord că apariţia diabetului presupune şi condiţii de mediu favorabile.

S-a subliniat de mult rolul favorizant al obezităţii, Joslin (1959) observa că 80% dintre diabetici au fost sau sînt obezi sau, ceea ce schimbă semnificaţia observaţiei, au obezi în antecedente.

Scanned with OKEN Scanner

La rîndul lui, Pavel (1966) arăta că diabetul este de 10 ori mai des întîlnit la obezi decît la normoponderali. Numeroase alte date au impus aceeaşi concluzie.

Grönberg şi colab., (1967) au studiat asociaţia dintre tipul constituţional şi riscul de a face diabet. Ei au confirmat încă odată că tipul astenic predomină printre diabeticii tineri, iar tipul picnic printre diabeticii maturi. Asociaţia trebuie privită însă cu rezerve, deoarece antropologia constituţională are o valoare cu toul limitată.

S-a demonstrat apoi că hipertensiunea arterială persistentă, îndeosebi creşterea presiunii diastolice, favorizează apariţia diabetului. S-a remarcat că aproape jumătate dintre diabetici au hipertensiune. Rămîne incertă relaţia atît de mult discutată de altminteri dintre numărul de copii al unei femei şi riscul de a face diabet. Se pare că viitoarele diabetice au ceva mai mulţi copii decît mamele nediabetice. Nu există însă nici o explicaţie a fenomenului, în ipoteza că el există. După apariţia clinică a tulburării, fertilitatea scade.

Diabetul apare deosebit de frecvent în unele tulburări endocrine: hipertiroidism, boala lui Cushing, acromegalie. În mod obişnuit glicemia se normalizează odată cu dispariţia sau oprirea evoluţiei proceselor patologice care au declanşat-o. Uneori hiperglicemia persistă. Tulburările endocrine au avut în asemenea cazuri doar o funcţie de declanşare.

Modul de transmitere

În cursul ultimelor decenii s-a acumulat un număr impresionant de date. Cu toate acestea, aşa cum se va vedea, ele au demonstrat doar că diabetul implică şi un coeficient genetic. Modul de transmitere al tulburării continuă încă să rămînă incert. S-au avansat toate ipotezele. Unele par posibile, dar nici una n-a rezistat criticilor.

Ipoteza că diabetul zaharat ar fi condiţionat de o mutaţie dominantă autozomală a fost emisă de mai multe ori, părăsită şi apoi reluată. Ea a fost susţinută în mod deosebit de Pavel şi Pieptea (1968). Ei au studiat 3 430 de familii de diabetici. În 113 (8,15%) boala a fost urmărită în trei generaţii, iar în 4 familii (1,59%) în 4 generaţii. Acesta este cel mai puternic argument în favoarea ipotezei. Pavel şi Pieptea mai adaugă două elemente cu semnificaţie, mai mică. Astfel, numărul copiilor cu diabet, proveniţi din părinţi afectaţi este mult sub procentul aşteptat în cadrul transmi-

Scanned with OKEN Scanner

terii recesive (27,7% față de 100% așteptat). Ca atare, se presupune, părinții nu pot fi homozigoți pentru o mutație recesivă ci heterozigoți pentru o mutație dominantă. Apoi absența „diabetului în masă în cadrul unor fratrii" pune la îndoială validitatea presupunerii conform căreia diabetul se transmite recesiv.

Dintre argumentele aduse în discuție numai primul pare convingător. Dar el nu poate fi acceptat, deoarece în tulburările extrem de frecvente, așa cum este și diabetul, prezența afecțiunii în 3 sau 4 generații este posibilă, chiar dacă ea este condiționată de o mutație recesivă (fenomenul de pseudodominanță).

Ipoteza a mai fost criticată și pentru faptul că se bazează exclusiv pe cazuri clinice.

Presupunerea a fost infirmată concludent de constatarea, permanent verificată, că frecvența copiilor diabetici născuți din cupluri în care unul sau ambii părinți sînt afectați este mult mai mică decît cea așteptată teoretic.

În același timp, Vallance-Owen (1966), pornind de la observația că sinalbumina — antagonistul insulinei — este prezentă la diabetici și la rudele lor dar că este frecvent absentă la martori, conchide că în populație există două fenotipuri : sinalbumin pozitiv și sinalbumin negativ. Caracterul sinalbumin pozitiv se transmite dominant.

Pe baza datelor, Owen ajunge la concluzia că un individ sinalbumin pozitiv va face diabet clinic în anumite circumstanțe mezologice care accentuează antagonismul. S-a văzut însă că situația este mult mai complexă deoarece :

— sinalbumina este prezentă și la persoane indemne fără antecedențe diabetice ;

— există diabetici fără sinalbumină ;

— s-au raportat gemeni monozigoți discordanți.

Importanța sinalbuminei este incertă.

În concluzie, modul de transmitere dominant este cu totul improbabil.

Ideea că diabetul se transmite recesiv autozomal a fost susținută încă de acum patru decenii de Pincus și White (1933). Dintre cercetările ulterioare făcute printre diabeticii care proveneau fie din părinți indemni, fie din cupluri în care exista un singur diabetic, fie din părinți diabetici, reamintim pe cea a lui Thompson și Watson (1952).

Cînd ambii părinți sînt indemni, frecvența urmașilor afectați este de 6,5% (cu diabet juvenil) și de 7,8% (cu diabet tardiv). Cînd numai unul este diabetic, frecvența este dublă : 15,4% cu diabet juvenil și 15,2% cu diabet tardiv. Raportul este de 2 : 1, raport

Scanned with OKEN Scanner

așteptat în cazul unei ereditări recesive. Evident în prima eventualitate se admite că ambii soți sînt heterozigoți, iar în cea de-a doua că unul este homozigot, iar celălalt heterozigot.

În spiritul acestei ipoteze, toți copiii rezultați din părinți diabetici, ipotetic homozigoți, vor fi diabetici. Presupunerea este infirmată de mai multe studii, ale căror rezultate sînt prezentate în tabelul care urmează (parțial după Rimoin, 1971).

Tabelul 58

Frecvența copiilor diabetici, rezultați din părinți diabetici

Criteriul folosit	Procent	Autori
Clinic	3,0	Simpson, 1964
Clinic	8,8	Kahn și colab., 1969
Clinic	37,5	Pieplea și Pavel, 1968
Testul oral de toleranță la glucoză	19,2	Riketts și colab., 1966
Testul oral de toleranță la glucoză	25,0	Pincus și White, 1934
Testul oral de toleranță la glucoză	51,6	Mimura și Miyao, 1962
Testul oral de toleranță la glucoză	56,0	Burkeholder și colab., 1967
Testul intravenos de toleranță la glucoză	13,0	Kahn și colab., 1969
Testul de toleranță al glucozei la cortizon	13,0	Kahn și colab., 1969
Testul de toleranță al glucozei la Triamcinolon	67,2	Navarettes și Torres, 1967

Procentul este mult mai mic decît cel așteptat teoretic. S-ar putea presupune totuși că o parte dintre descendenți vor face diabet mai tîrziu. După toate probabilitățile procentul nu se va modifica prea mult deoarece în studiul Asociației Britanice a Diabeticilor mai mult de 40% dintre copiii proveniți din cupluri diabetice aveau peste 40 de ani și totuși prevalența bolii era mai mică de 5%. Aceste diferențe ar fi normale, dacă diabetul ar fi o tulburare heterogenă condiționată de mutații independente. Din căsătoriile între soți cu forme genetic deosebite vor rezulta copii indemni.

Am putea reaminti ca un ultim argument împotriva ipotezei transmiterii recesive un adevăr conturat de Lenz (1964). Vorbind despre mutațiile recesive, el sublinia că în stare homozigotă au efecte constante. Ele n-au niciodată penetranță neregulată și expresibitate variabilă. Or, ceea ce definește diabetul este variabilitatea debutului și marea diversitate a tabloului clinic. Un asemenea polimorfism este incompatibil cu transmiterea recesivă.

S-a sugerat, de asemenea, ipoteza conform căreia diabetul ar fi condiționat poligenic. Ipoteza este sprijinită în mod deosebit

Scanned with OKEN Scanner

de observaţia că valoarea glicemiei are o distribuţie unimodală şi nu bimodală, aşa cum ar fi de aşteptat, dacă în populaţie ar exista două genotipuri distincte. Steinberg şi colab., (1970) au arătat totuşi că fenomenul există, dacă se studiază un mare număr de persoane. De-a lungul anilor au fost avansate şi alte supoziţii.

Astfel, Lamy şi colab., (1961) presupuneau că diabetul ar fi controlat de mai multe gene : o genă majoră D cu alela sa minoră d, mai multe gene minore Pp, Qq, Rr etc. şi bineînţeles, de mediu. Din interacţiunea acestor factori rezultă diverse forme clinice (tabelul nr 53)

Tabelul 59

Structura genetică în diferite forme de diabet clinic

Gene		Peristază	Fenotip
Majore	Minore		
DD	Indiferente	+++	Diabet precoce sever
		++	Diabet tardiv sever
		0	Diabet latent
Dd	Indiferente	++	Diabet benign
		−−	Diabet latent
	PP-QQ-RR	+++	Diabet benign
dd	PP-QQ-RR	0	Normal
	Alte genotipuri	Indiferente	Normal

Deşi schema porneşte de la numeroase observaţii este greu de spus dacă ea corespunde unei realităţi biologice sau reflectă doar un mod de gîndire genetică.

În concluzie, nici una dintre explicaţiile date nu este satisfăcătoare.

Heterogeneitatea diabetului

Datele prezentate pînă acum sugerează că diabetul implică un coeficient ereditar mai mult sau mai puţin important. Dar există oare şi cazuri care nu implică un „teren" favorizant. Răspunsul este extrem de important pentru politica de profilaxie. Din păcate, nu se ştie cu siguranţă. Pentru Pavel există diabet ereditar şi diabet cîştigat. Diabetul ereditar este familial, iar cel cîştigat sporadic. Cei mai mulţi geneticieni cred că nu este aşa. Toate cazurile ar fi ereditare, indiferent de particularităţile clinice şi de modul de transmisie. Chiar şi cazurile sporadice apărute după o viroză pan-

creatotropă ar recunoaște aceeași cauză. Factorii mezologici ar grăbi doar apariția unei tulburări care s-ar fi manifestat oricum (Robert, 1970).

Diabetul ar rămîne astfel o boală predominant ereditară. A doua mare problemă pe care o ridică etiologia diabetului este unicitatea sau heterogeneitatea lui genetică. Cu alte cuvinte, este diabetul zaharat condiționat de o singură tulburare genetică specifică sau de mai multe? Întrebarea a fost generată îndeosebi de existența diabetului juvenil (diabetul slab) și a celui adult (diabetul gras).

Cercetările familiale au arătat că din punct de vedere genetic nu există nici o deosebire între cele două feluri de diabet. S-a arătat că frecvența bolnavilor cu diabet este aceeași și în fratriile diabeticilor tineri și în fratriile diabeticilor adulți (Lamy și colab., 1961). Apoi François (1963) a studiat antecedentele familiale ale copiilor cu diabet. Seria lui era constituită din 155 de copii bolnavi. Printre cei 1870 de membri ai familiilor lor, 59 aveau diabet. Marea majoritate aveau forma grasă. În seria martor frecvența diabetului era de 0,79%.

Rimoin (1971) crede totuși că diabetul ar putea fi o tulburare heterogenă genetic. Pe lîngă cele două forme menționate anterior, el aduce în discuție și alte observații interesante.

Astfel, incidența și forma clinică a tulburării diferă de la un grup etnic la altul. De pildă, diabetul este foarte frecvent printre indieni (amerindieni) indiferent de regiunea în care locuiesc. Apoi apariția cetozei și a complicațiilor vasculare pare să fie influențată de structura genetică a populației și mai puțin de alimentație. Europenii au o alimentație bogată în grăsimi și carbohidrate și au frecvent cetoză și complicații vasculare. Cu aceeași alimentație indienii Navajo fac foarte rar aceste tulburări, iar indienii Seneca au rar cetoză, dar frecvent complicații vasculare.

Tot Rimoin reamintește faptul că există cel puțin 30 de tulburări genetice în care apare și o intoleranță la glucoză. În această grupă sînt incluse sindroame condiționate de o singură mutație genică — sindromul Alstrom, sindromul Cockayne, fibroza chistică, ataxia Friedreich etc., precum și sindroame condiționate de o anomalie cromozomială — sindromul Klinefelter, sindromul Down, sindronul Turner.

În concluzie, el spune „variabilitatea aspectelor clinice, fiziologice, biochimice și genetice ale diabetului, precum și heterogenitatea cunoscută a intoleranței la glucoză a animalelor, sugerează puternic că diabetul zaharat uman reprezintă un grup heterogen de tulburări. Diabetul zaharat este în mod obișnuit diagnosticat

Scanned with OKEN Scanner

numai pe baza hiperglicemiei. Se poate specula ideea că hiperglicemia nu este mai specifică decît anemia și terapia cu insulină nu este mai specifică decît transfuzia".

Situația este astfel confuză.

Sfaturile genetice

Se poate conchide că apariția diabetului implică o anumită „bază genetică și condiții de mediu favorizante". Indicele de heritabilitate calculat de Falconer este de 70—80% pentru diabetul juvenil și de 30—40% pentru diabetul maturilor peste 55 de ani. Indicele mediu ar fi de numai 35% sau după alte date de 50%. Acest indice sugerează că ereditatea are un rol important. Modul de transmitere este, așa cum s-a văzut, incert.

Există în literatură mai multe date asupra riscului pe care îl au rudele diabeticilor de a face ei înșuși tulburarea. Cele mai multe dintre calcule au pornit de la ipoteza cu diabetul se transmite recesiv autozomal.

Iată, în spiritul acestei ipoteze, care este riscul unei persoane oarecare de a face diabet, cînd în familie există unul sau mai mulți afectați.

Tabelul 60

Riscul unei persoane de a face diabet (după Steinberg 1959)

Riscul de a deveni diabetic	Ruda afectată
Mai mic de 20%	Un părinte afectat Doi bunici de aceeași parte Un bunic Un unchi sau o mătușă Un văr primar
30—40%	Doi bunici, unul matern și unul patern Un părinte și un văr primar din familia părintelui sănătos
50—80%	Un părinte și un frate sau o soră a părintelui indemn Un părinte și unul dintre bunicii părintelui indemn Un părinte și un bunic și un unchi al părintelui sănătos

Aceste așteptări n-au fost însă confirmate practic.

Pînă cînd nu se va elucida modul de transmitere al tulburării, se va folosi riscul empiric.

Există în literatură mai multe cercetări care au făcut abstracție de modul de transmisie și au urmărit numai riscul unei rude a probandului de a face diabet zaharat.

După toate aparențele aprecierile cele mai realiste sînt ale lui Simpson (1964). Ea a calculat riscul în funcție de vîrsta la care probandul a făcut diabet.

Pentru a aprecia acest risc trebuie cunoscut riscul de a face diabet al populației generale. În medie riscul unei persoane sub 40 de ani de a face diabet este ceva mai mic de 1%. După această vîrstă crește pînă aproape de 3%.

Copiii născuți din doi părinți diabetici au mai multe șanse de a deveni diabetici (2,9%) decît copiii născuți din cupluri în care numai unul este anormal. Riscul, așa cum s-a văzut, fără să fie foarte mare, nu este neglijabil.

Este necesară și cunoașterea factorilor favorizanți. Despre ei am vorbit ceva mai înainte. Revenim doar cu cîteva detalii. O femeie „predispusă", care a avut cinci sarcini, are de trei ori mai multe șanse de a face diabet decît o nulipară cu aceeași structură genetică. Către sfîrșitul sarcinii, multe femei prezintă mici tulburări în metabolismul glucidelor, care după naștere dispar. La femeile cu asemenea tulburări sarcinile repetate duc la instalarea unui diabet clinic.

Tabelul 61

Riscul pentru diabet clinic al rudelor apropiate ale diabeticilor

Vîrsta la care probandul a făcut diabet	Frați și surori	Copii	Părinți
0—19 ani	×10—14	×18—41	×2—3
20—39 ani	× 4—5	×6—13	×2—3
40 ani	× 2—4	× 1—3	×2—3

Apoi mamele care au născut un copil mare, au mai multe șanse de a deveni diabetice decît mamele care au născut copii cu greutate normală. Acești copii cîntăresc în medie cu 400 g mai mult. S-a observat că și copiii taților care vor face diabet au o greutate superioară mediei cu aproximativ 150 g.

Scanned with OKEN Scanner

Cu excepţia sarcinii, cel mai important factor favorizant rămîne obezitatea. Riscul de a face diabet creşte la multiparele obeze. În sfîrşit, riscul creşte odată cu vîrsta.

În aprecierea riscului genetic se va ţine seama de toţi factorii favorizanţi, chiar dacă ei nu pot fi cantificaţi cu suficientă exactitate.

În faţa acestei situaţii s-a recomandat de mai multe ori ca diabeticii să nu se căsătorească cu alţi diabetici sau, dacă s-au căsătorit, să nu aibe copii. Premiza este corectă, dacă este privită numai la nivel individual. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (1965) presupunea că din asemenea părinţi se vor naşte mai mulţi copii genetic anormali şi copii care vor face diabet juvenil.

La nivelul populaţiei situaţia se schimbă. Numărul de căsătorii în care unul dintre soţi este diabetic este destul de mare. Astfel, deşi riscul de a face diabet creşte cînd ambii părinţi sînt diabetici, numărul total al copiilor cu diabet rămîne nemodificat sau chiar diminuează, dacă părinţii sînt avertizaţi asupra riscului pe care îl implică fiecare nou copil.

De altminteri, pornind de la această premiză, Pavel şi Pieptea (1969) au recomandat căsătoriile între diabetici. Asemenea uniuni au multiple avantaje. Din punct de vedere genetic, părinţii înţeleg mai clar riscul de a avea copii cu aceeaşi tulburare şi ca atare îşi limitează numărul de copii. Chiar cînd au urmaşi, ei vor fi educaţi corect şi astfel vor face mai greu diabet. Aplicarea practică a acestei recomandări este însă foarte dificilă. Diabetul este descoperit în general la indivizi căsătoriţi de mult, care au deja copii.

Acesta este însă punctul de vedere clasic. În urma cercetărilor făcute în ultimii ani, părerile au început să se schimbe. Pyke (1971) spunea: „nu există, după părerea mea, nici o raţiune genetică pentru a sfătui un părinte diabetic să nu aibă copii. Nici argumentele eugenice nu sînt mai convingătoare, deoarece nu ne puteam aştepta la o scădere semnificativă a cazurilor, chiar dacă toţi diabeticii n-ar avea copii".

Este greu de spus cine are dreptate. Din prudenţă, ar fi mai bine dacă am considera că fiecare copil născut din părinţi diabetici are mai multe şanse de a face diabet decît un copil care provine din părinţi normali şi ca atare va evita toţi factorii care favorizează apariţia bolii.

Riscul de a avea copii malformaţi,

O mamă diabetică are mult mai multe şanse de a naşte un copil malformat decît o mamă normală. Riscul este substanţial cînd diabetul matern este însoţit de complicaţii vasculare.

Scanned with OKEN Scanner

S-a apreciat că aproximativ 4—5% dintre copiii născuți din mame cu prediabet sau diabet au o malformație oarecare (Sindram, 1965).

Hoet și colab., (1960, 1962) au insistat în mod deosebit asupra prediabetului. Ei au arătat că o mamă care a născut un copil malformat poate face peste cîțiva ani un diabet clinic.

Mulți dintre copiii cu malformații au o hipoplazie sau o aplazie a femurului, a fibulei și a sacrului. De pildă, în seria lui Pederson și colab., (1964), 0,8% dintre copiii născuți din mame diabetice aveau o malformație a membrelor. În seria lor, incidența malformațiilor era de aproape două ori mai mare (6,4%) decît cea găsită de Kade și Dittel (1952).

Trebuie de asemeni subliniat că mortalitatea perinatală totală este foarte mare printre copiii născuți din mame diabetice insulino-dependente (20—40%) (Plauchu și colab., 1974). Mortalitatea pare mai mare însă printre copiii născuți din mame cu diabet neechilibrat.

Dacă mama face și un tratament antidiabetic, s-ar putea adăuga un nou risc.

Efectul teratogen al hipoglicemiantelor de sinteză nu este cert. Administrat în doze mari, la femela de șobolan însărcinată, carbutamida induce o serie de malformații (De Meyer, 1961). La om s-au observat foarte puțini copii cu malformații, născuți din mame care au luat tolbutamidă și diguanide. Se crede însă că hipoglicemiantele de sinteză nu au efecte teratogene. Imensa majoritate a mamelor cu diabet care au luat în timpul sarcinii aceste substanțe au avut copii normali. Este astfel prematur să se tragă vreo concluzie. Petterson și colab., (1970) atrăgeau atenția că sarcina diabetică ar putea să fie mai sensibilă la acțiunea teratogenă a medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

XV

CITOGENETICA MEDICALĂ

După numeroși ani de eforturi susținute, incidența anomaliilor cromozomiale printre nou-născuți este bine cunoscută. Ea variază între 0,5 și 1%. Cele mai numeroase sînt aberațiile gonozomiale. În tabelul de mai jos sînt prezentate frecvențele celor mai importante sindroame.

Tabelul 62

Prevalența anomaliilor gonozomiale (după Nielson, 1972)

Anomaliile cromozomilor de sex		Prevalența la 1 000
Sindromul Klinefelter		1,67
Sindromul XYY		1,35
Bărbați 45, X/46, XY		0,10
Sindromul Turner		0,61
Femei cu 46, XY		0,46
Sindromul triplo-X		0,92
Total	Fete	1,99
	Băieți	3,64

Tabelul 63

Incidența aberațiilor gonozomiale in Danemarca

Sindrom Klinefelter	4 078
Sindrom XYY	3 300
Bărbați 45, X/46, XY	244
Sindrom Turner	1 511
Femei triplo-X	2 280
Femei 46, XY	1 140
Indivizi cu inversiune pericentrică Y	1 270
Total	13 823

Pentru a ilustra mai clar importanța anomaliilor gonozomiale vom prezenta numărul aproximativ de femei și bărbați citogenetic anormali în două țări. După datele lui Nielsen (1972), în Danemarca se nasc anual 200 de copii cu anomalii ale cromozomilor de sex (200/71 000). În aceeași țară, cu o populație de 4 900 000 locuitori, ar trăi aproximativ 14 000 de persoane cu aberații gonozomiale (tabelul 63).

Scanned with OKEN Scanner

În S.U.A., după aprecierile lui German (1971) existau în 1960 cel puțin 240 000 de bărbați XXY + XYY. Dintre aceștia 112 000 aveau sindrom Klinefelter. Se poate afirma cu multă siguranță că în toate populațiile lumii trăiește un număr considerabil de persoane cu un gonozom în plus sau în minus.

Aberațiile autozomale sînt mult mai rare decît cele gonozomiale. Cea mai frecventă este trizomia 21 (vezi mai departe). Celelalte trizomii sînt mult mai puțin frecvente:

trizomia 18	1/3 000
trizomia 13	1/10 000—1/14 500

Anomaliile structurale cu efecte clinice majore sînt extrem de rare.

Frecvențele generale variază de la o serie la alta. În seria lui Court Brown, 0,98% dintre nou-născuții băieți și 0,88% dintre nou-născuții fete au o aberație cromozomială. După Sergovich, care a studiat 2 081 de copii născuți în Canada, frecvența aberațiilor cromozomiale evidente este de numai 0,48%. Aceasta este frecvența la naștere. Cei mai mulți purtători de anomalii cromozomiale sînt eliminați în cursul vieții intrauterine.

Cauzele anomaliilor cromozomiale

Se pare că există numeroși factori care favorizează apariția accidentelor cromozomiale. Dintre ei vom menționa pe cei mai importanți sau care par cei mai importanți.

Vîrsta părinților

Este o certitudine că vîrsta mamei joacă un rol important în apariția anomaliilor cromozomiale. Se știe de mult că mamele în vîrstă nasc mai frecvent copii cu sindrom Down. (Asupra acestui aspect vom reveni în capitolul consacrat acestui sindrom). Ulterior, s-a văzut că mamele care au născut copii cu trizomii D și E au o vîrstă medie (35,0 ± 2,3 ani) superioară mamelor care au copii normali (27,6) (Polani 1965). De asemenea, mamele cu copii 47, XXX, 47, XXY și 49, XXXXY sînt ceva mai în vîrstă decît mamele din seria de control. După Court-Brown și colab., (1967) vîrsta medie a mamelor cu copii cu sindrom Klinefelter este 32,1 ani, iar a mamelor cu fete cu 47, XXX este 31,7 ani. Nu există însă nici o asociere între vîrsta mamei și riscul de a naște copii cu 45, X ; 47, XYY (Lenz și colab., 1966).

Scanned with OKEN Scanner

Boué și Boué (1970) au studiat vîrsta mamelor care au avortat spontan un embrion cu anomalii cromozomiale și au observat că este mai mare (30,0 ± 0,9 ani) decît a femeilor care au născut copii normali : 27,6 ani.

Chiar și femeile foarte tinere au mai multe șanse de a avorta spontan, embrioni cu tetraploidii și triploidii.

Îmbătrînirea gameților apare în circumstanțe variate. Spermatozoizii pot „îmbătrîni" fie printr-o așteptare îndelungată în căile genitale feminine, fie printr-o lungă abstinență înaintea fecundației. Ovocitul la rîndul lui se poate supramatura datorită unei ovulații întîrziate, așa cum se întîmplă la femeile cu cicluri lungi și neregulate. De asemenea, ovocitul poate îmbătrîni în cazul în care fecundația are loc tîrziu, după ovulație.

A început să se discute mereu mai mult *rolul contraceptivelor orale.* Carr (1970) a remarcat că frecvența anomaliilor cromozomiale este semnificativ mai mare printre copii rezultați din femei care au fost fecundate la mai puțin de 6 luni după întreruperea contraceptivelor. Alte cercetări au arătat că acțiunea mutagenă a contraceptivelor nu este însă certă.

S-a observat apoi că există o asociere între *prezența autoanticorpilor materni* și aberațiile cromozomiale. Astfel, autoanticorpii tiroidieni sînt prezenți relativ frecvent la mamele tinere care au născut copii cu sindrom Down (Fialkow, 1967) (Dallaire și Flynn 1967). De asemenea, diabetul zaharat este frecvent la bolnavii cu sindrom Klinefelter și la rudele lor (Nielsen, 1966 ; Milcu, și colab. 1971).

Importanța radiațiilor ionizante este discutabilă, dar nu este exclus ca ele să favorizeze și la om apariția nondisjuncțiilor (vezi radiațiile ionizante).

S-a mai presupus că accidentele de diviziune celulară ar fi favorizate și de unele *infecții virotice,* dar informațiile nu sînt concludente.

Indicațiile investigațiilor citogenetice.

După 15 ani de cercetări s-a putut sistematiza grupul de tulburări care trebuie investigat citogenetic.

1) Sterilitatea. Multe cazuri de amenoree primară și uneori și de amenoree secundară sînt consecința unei anomalii cromozomiale. Amenoreea primară poate fi doar un simptom în cadrul unor sindroame bine individualizate clinic : sindromul Turner cu fenotip feminin, disgenezia gonadală pură, disgenezia gonadală mixtă cu ovar (sindromul Ionescu—Maximilian), sindromul ovarelor paupere descris de Ionescu, Simionescu, Maximilian), sau expresia unei disgenezii gonadale secundare. De asemenea, disgenezia testiculară

Scanned with OKEN Scanner

apare uneori în cadrul unor sindroame citogenetice. Exemplu cel mai concludent este sindromul Klinefelter. În mod obișnuit, trebuie să se studieze cromatina sexuală la toți bărbații cu hipoplazie gonadală și fenomene clinice de hipogonadism. În general însă studiul cromatinei sexuale asociat cu cercetarea cromozomului Y prin fluorescență sînt suficiente pentru a diagnostica sau confirma diagnosticul de sindrom Turner sau Klinefelter.

Un loc special merită acordat intersexualităților, hermafroditismului adevărat, pseudohermafroditismelor masculine și cele feminine, cu excepția sindromului adrenogenital, de altminteri cel mai frecvent, care este condiționat de o mutație genică.

2) Deficitele psihice majore îndeosebi cele însoțite de malformații somatice, dacă nu sînt rezultatul unei erori înăscute de metabolism.

3) Indivizii cu comportament antisocial, dacă sînt înalți, peste 183 cm și dacă au și un deficit mental. Uneori ei sînt purtătorii unui cromozom Y suplimentar.

4) Malformațiile congenitale multiple și grave, îndeosebi ale capului și ale extremităților. S-a spus că acest grup ar trebui investigat preferențial. Nu este vorba numai de asigurarea unui diagnostic de certitudine ci și de asigurarea unui sfat genetic corect, deoarece un procent relativ important dintre copiii cu asemenea malformații provin din purtători de translocații.

S-a conturat de asemeni și grupul tulburărilor care nu trebuie sau care nu merită studiate citogenetic. Subliniem în mod deosebit acest aspect, deoarece nu rareori se recomandă studiul citogenetic al unor cazuri în care în mod normal nu poate exista nici o anomalie cromozomială sau în care există doar o asociere fortuită:

— tulburările condiționate de o mutație genică, indiferent de gravitatea anomaliilor;

— malformații somatice izolate, cu origină incertă

— malformații izolate ale tractului genital, absența vaginului, hipoplazia organelor genitale (dacă nu se bănuiește existența unei intersexualități).

Cea mai complicată este situația tulburărilor consecutive unei anomalii cromozomiale ușor de diagnosticat clinic, sau cu ajutorul cromatinei sexuale. În asemenea cazuri, — sindromul Turner feminin cromatin-negativ sau sindromul Klinefelter, — investigarea citogenetică este un lux, mai ales dacă nu se face în cadrul unor cercetări sistematice. De asemeni studiul citogenetic este un lux, dacă se urmărește doar confirmarea diagnosticului de sindrom Down, deși aspectul clinic este concludent. El este necesar dacă trebuie stabilit riscul recurenței.

Scanned with OKEN Scanner

În medie la fiecare 650 de nou-născuți, unul are acest sindrom. Frecvența variază destul de puțin de la o populație la alta, așa cum se observă în tabelul de mai jos.

Tabelul 64

Frecvența sindromului Down în diferite populații

Regiunea	Anul cercetării	Frecvență	Autor
Chicago	1933	1/636	Jenkins, 1933
Liverpool	1937	1/776	Malpas, 1937
Londra	1951	1/665	Carter și Mc Carthy, 1951
Seeland (Danemarca)	1953	1/765	Ster, 1953
Leningrad	1963	1/912	Davidenkova, 1962
Australia	1961	1/688	Collman și Stoller, 1961
Hiroshima-Nagasaki	1962	1/785	Schull și Neel, 1962
Honolulu	1962	1/478	Wagner, 1962
Polonia	1962	1/575	Jaworska, 1962
Iugoslavia	1968	1/648	Moric-Petrovic și Kalicanin, 1968

Aceasta este frecvența la naștere. În grupele de vîrstă mai mare, frecvența este mai mică.

Incidența sindromului Down n-a crescut, se crede, în ultimele decenii. Cu toate acestea printre copiii de 10 ani există mai mulți copii afectați decît în urmă cu 40 de ani. La Londra, de pildă, în 1929, raportul era 1 : 4 000. Două zeci de ani mai tîrziu se dublase, 1 : 2 000, iar în 1958 a ajuns la 1 : 1 000. Explicația o aduce descoperirea unui număr mai mare de cazuri și îndeosebi posibilitatea de a trata numeroasele complicații pe care le fac copiii cu sindrom Down.

În sfîrșit, pentru a avea o imagine completă a frecvenței trizomiei 21 reamintim că mulți embrioni cu această aberație sînt eliminați spontan. În medie la fiecare 40 de embrioni avortați spontan, unul are un mic acrocentric suplimentar (Carr, 1965).

Deși teoretic cele două sexe ar trebui să fie la fel de frecvent afectate, se pare totuși că printre nou-născuți există o ușoară predominență a fetelor : 53—57%. Printre copiii internați în institute speciale, se observă din contră o creștere ușoară a frecvenței băieților : 56—58% (Hay, 1971). Această observație sugerează

că fetele cu sindrom Down mor mai des decît băieții în primii ani de viață. S-a observat că fetele cu trizomie 21 au mai des decît băieții malformații congenitale de cord și că ele sînt cauza principală a mortalității (Fabrio și Drolette, 1970).

Datorită progreselor terapeuticii, media de viață a copiilor cu sindrom Down a crescut considerabil. 28% dintre ei ajung la 30 de ani, 8% depășesc 40 de ani și 3% trec de 50 de ani.

Etiologie.

Sindromul Down este condiționat cert de o trizomie 21. Certitudinea a fost adusă de cercetările făcute cu ajutorul fluorescenței.

Cromozomul suplimentar poate fi liber — și ca atare bolnavii au 47 de cromozomi-sau translocat și bolnavii au numai 46 de cromozomi. Cele mai frecvente tipuri de translocație sînt D/G (între un cromozom 21 și un cromozom din grupa 13 — 15) și G/G (fie între doi cromozomi 21, fie între un cromozom 21 și unul 22).

Sînt posibile toate tipurile de translocație. Un mic fragment din cromozomul 21 poate fi transferat pe oricare alt cromozom, dar detectarea lor cu metodele clasice este aproape imposibilă. Se pare însă că puținele cazuri de sindrom Down cu cariotip normal ar fi expresia unor asemenea translocații.

S-au descris și copii cu o dublă anomalie cromozomială. Ele sînt extrem de rare. Fiecare este produsul frecvențelor celor două aberații implicate.

Cea mai frecventă asociație este sindrom Down + sindrom Klinefelter. Copiii au 48 de cromozomi, un 21 și un X suplimentar. S-au mai raportat de asemeni fetițe cu sindrom Down și cu un cromozom X în plus sau băieți cu trizomie 21 și cu Y suplimentar.

Frecvențele teoretice așteptate sînt următoarele: sindrom Down și sindrom Klinefelter 1/250 000 de nou-născuți: frecvența găsită a fost însă de 1/24 000; sindrom Down + sindrom triplo-X: 1/500 000 de nou-născuți, iar sindrom Down + sindrom Turner: 1/2 000 000 (van Wijk și colab., 1964).

Descoperirea lor este o problemă de șansă. S-au observat și alte duble aneuploidii, dar ele au o valoare mai curînd teoretică decît practică.

În marea majoritate a cazurilor (90%) există o trizomie liberă. O proporție relativ mică este constituită din bolnavi cu o translocație caracteristică D/G sau G/G. Frecvența acestor cazuri oscilează între 2 și 5,6%. Cele mai multe cazuri au fost observate printre copiii născuți din mame tinere.

În tabelul care urmează nu figurează cercetarea lui Sergovich (1964) care a întîlnit o frecvență totală de 2%.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 65

Frecvența sindromului Down cu translocație în funcție de vîrsta mamei

Autor	Vîrsta mamei la naşterea probandului					
	sub 30 de ani			Peste 30 de ani		
	Nr. copii anormali	Nr. cazuri cu translocație	%	Nr. copii anormali	Nr. cazuri cu translocații	%
Polani și Hamerton	630	55	8,5	456	6	1,3
Hugurashi	170	12	7,05	151	2	1,3
Wright	722	64	8,9	660	14	2,1

Valorile expuse trebuie însă corectate. Deoarece mamele tinere sînt mai frecvent studiate citogenetic, s-au corectat proporțiile și s-a ajuns la concluzia că frecvența translocațiilor este aproximativ aceeași : 4% (3,4% în prima grupă și 4% în cea de-a doua) (Sigler și colab., 1965).

Mamele sau mai rar tații pot fi purtătorii unei translocații : fie 13—15/21, fie 21/21.

Frecvența celor două tipuri de translocație pare să fie, de asemeni, egală. În 2—4% din cazuri, copiii cu sindrom Down au un mozaic constituit din două sau trei linii celulare. În imensa majoritate (93%) a observațiilor s-au găsit două linii, una normală și una cu trizomie 21. S-au mai descris copiii cu dublă anomalie structurală, cu dublu mozaicism, și copii cu o linie normală, una cu trizomie 21 și una cu tetrazomie 21.

Sînt familiale, îndeosebi cazurile cu translocații. Aceasta nu înseamnă că toate translocațiile sînt moștenite. Dimpotrivă, marea majoritate a acestor anomalii cromozomiale sînt sporadice : aproximativ 75% cînd mamele sînt sub 30 de ani și ceva mai mult, 85%, cînd mamele au peste 30 de ani. Este vorba de translocația D/G și 21/22. Translocația a putut fi urmărită de-a lungul a două și trei generații. Evident, în asemenea circumstanțe ea poate fi întîlnită nu numai la frați, dar și la veri. Translocația G/G de tip 21/21 este întotdeauna sporadică. Ea nu va fi transmisă, deoarece purtătorii sînt afectați. Ocazional s-au descris fratrii cu mai mulți afectați și cu părinți citogenetic normal. În familiile lor nu s-au mai găsit alte cazuri de non-disjuncție cromozomială. Deși s-au emis cîteva ipoteze, nu se știe care este explicația acestui fenomen.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte clinice

Sindromul Down prezintă o mare diversitate de malformaţii. Asocierea lor permite însă, în general, un diagnosctic relativ uşor şi relativ sigur. Diagnosticul este greu, îndeosebi printre nounăscuţi. Nu de puţine ori copiii cu anomalii care sugerează existenţa unui sindrom Down, au cariotip normal şi invers, copii aparent normali au trizomie 21 liberă sau una dintre variantele citogenetice caracteristice.

S-a discutat şi continuă să se discute relaţia dintre varianta citogenetică şi tabloul clinic. Cu alte cuvinte, gravitatea malformaţiilor şi dezvoltarea coeficientului de inteligenţă sînt sau nu condiţionate de tipul de aberaţie cromozomială?

Teoretic vorbind, copiii cu mozaicism ar avea malformaţii mai puţin severe şi o dezvoltare psihică mai bună decît cei cu o singură linie anormală. Acest mecanism a fost chemat să explice şi formele atenuate sau cu funcţie ovariană a femeilor cu sindrom Turner.

În sindromul Down situaţia este mult mai complexă. De mai multe ori s-a sugerat că mongoloizii cu mozaic au mai rar decît copiii fără mozaic o parte dintre malformaţiile somatice. Kohn şi colab., (1970), de pildă, au ajuns la concluzia că macroglosia, dismorfia urechilor, anomaliile cardiace şi linia simiană apar mai rar la copii cu mozaic. Cu toate acestea cei mai mulţi citogeneticieni sînt de părere că nu există nici o corelaţie între cei doi parametri, că nimeni nu ştie încă de ce un copil cu un mozaic are un complex malformativ caracteristic, iar o femeie cu acelaşi mozaic prezintă doar cîteva stigmate. Sigur, s-ar putea presupune că diversitatea clinică este în funcţie de numărul liniilor şi de distribuţia lor în organism.

Ipoteza este interesantă, dar nu se bazează pe fapte certe. La fel de complicată este şi relaţia dintre complementul cromozomial şi coeficientul de inteligenţă. După cum susţinea Polani (1963) „o discrepanţă între caracteristicile somatice ale sindromului Down şi o relativ bună funcţionare intelectuală pare a fi un indiciu de mozaicism potenţial". Dar faptele sînt contradictorii. În timp ce pentru Grosse şi colab., (1971) copiii cu un procentaj mai mic de celule trizomice au un coeficient de inteligenţă relativ mare, pentru Kohn toţi mongoloizii au în medie aceeaşi dezvoltare psihică. Mai mult chiar, cele mai ridicate valori ale coeficientului de inteligenţă, de aproximativ 85, au fost întîlnite la copii fără mozaicism. Apoi nu trebuie uitat că inteligenţa se

deteriorează. Un afectat cu un coeficient de inteligență satisfăcător la 2 ani va fi serios handicapat mental, doar trei ani mai tîrziu.

Sub raport genetic merită menționate alte două aspecte. Mai întîi că mamele cu translocații echilibrate nu prezintă nici un fel de manifestări clinice sugestive. În schimb, mamele cu mozaic au stigmate mongoloide.

Apoi, din motive necunoscute, bărbații cu sindrom Down sînt întotdeauna sterili, în timp ce femeile cu aceeași tulburare sînt frecvent fertile. Pînă acum s-au raportat aproape 20 de femei care au născut.

Riscul apariției

Este o certitudine fericită că marea majoritate a cazurilor de sindrom Down sînt fenomene izolate, rezultatul unor simple

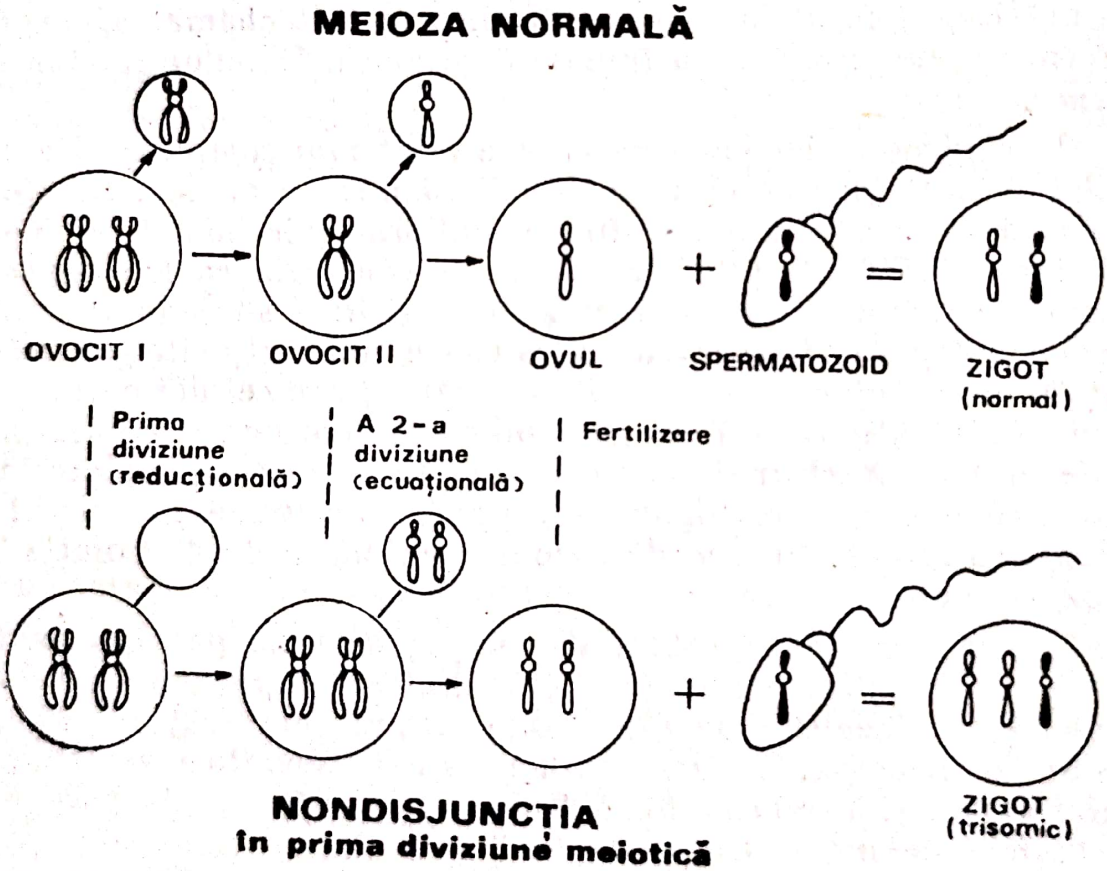


Fig. 14. Schema meiozei normale și a nondisjuncției meiotice în ovogeneză (Mac Intyre 1971).

accidente de diviziune (fig. 14). Apariția lor este influențată în primul rînd de vîrsta mamei. Această afirmație reiese foarte clar din tabelul următor (tabelul 66).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 66

Frecvența relativă a nou-născuților cu sindrom Down în funcție de vîrsta mamei (după Collmann-Stoller, 1962)

Vîrsta mamei	Frecvența nou-născuților mongoloizi la %	Raportul dintre numărul copiilor afectați și normali	Partea tuturor nou-născuților cu sindrom Down la %
—20	0,043	1 : 2 300	1,34
20—24	0,062	1 : 1 600	11,44
25—29	0,083	1 : 1 200	18,59
30—34	0,115	1 : 870	17,34
35—39	0,350	1 : 300	26,54
40—44	0,993	1 : 100	21,45
45—	2,200	1 : 45	3,31

Riscul nașterii unui copil cu sindrom Down este condiționat deci de vîrsta mamei și crește paralel cu vîrsta mamei.

Așa cum se observă riscul este neglijabil pînă la vîrsta de 30 de ani. După aceea, crește rapid și ajunge la 1/40, valoare care demonstrează că nașterea unui copil după 45 de ani implică un risc aproape inacceptabil. Acesta este riscul general și el nu ține seama nici de anomalia cromozomială care a condiționat tulburarea, nici de prezența altor cazuri în familia probandului.

Tabelul 67

Riscul nașterii unui copil su sindrom Down după Carter și Mc.Carthy (1951)

Vîrsta mamei	Riscul nașterii unui copil cu sindrom Down
—29 ani	1/3 000
30—34 ani	1/ 600
35—39 ani	1/ 280
40—44 ani	1/ 70
45—49 ani	1/ 40
Total	1/ 665

2) Riscul recurenței depinde de prezența altor cazuri familiale. Aprecierea acestui risc nu a ținut seama de cariotipul părinților. Carter și Evans (1961) au studiat 1 168 de familii cu un copil afectat. În aceste familii mai existau încă 9 cazuri. Studiind frecvența cazurilor în funcție de vîrsta mamei, s-a ajuns la concluzia că riscul de a avea un nou copil anormal depinde de vîrsta mamei. Este ceva mai mare pentru mamele sub 35 de ani și rămîne nemodificat pentru mamele care au depășit această vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 68

Riscul recurenței mongolismului în familiile în care s-a găsit un copil cu trizomie 21 (după Allen și colab., 1974)

Vîrsta maternă	Riscul recurenței
15—19	1/800
20—24	1/500
25—29	1/400
30—34	1/300
35—39	1/100
40—44	1/30
45—49	1/10

Ulterior s-a văzut însă că, după naşterea unui copil cu trizomie 21, riscul recurenței creşte semnificativ, paralel cu vîrsta mamei.

3) În ipoteza în care unul dintre părinți are o translocație, (fig. 15) riscul poate fi apreciat cu suficient de multă siguranță. Din punct de vedere teoretic, orice părinte cu o translocație D/G are o șansă din patru de a avea un copil normal, aceeași șansă de a avea fie un copil cu translocație echilibrată, fie cu trizomie, fie un embrion care este eliminat spontan. Deoarece monozomiile sînt letale, există aşadar numai trei posibilități, fiecare cu o șansă de 1/3.

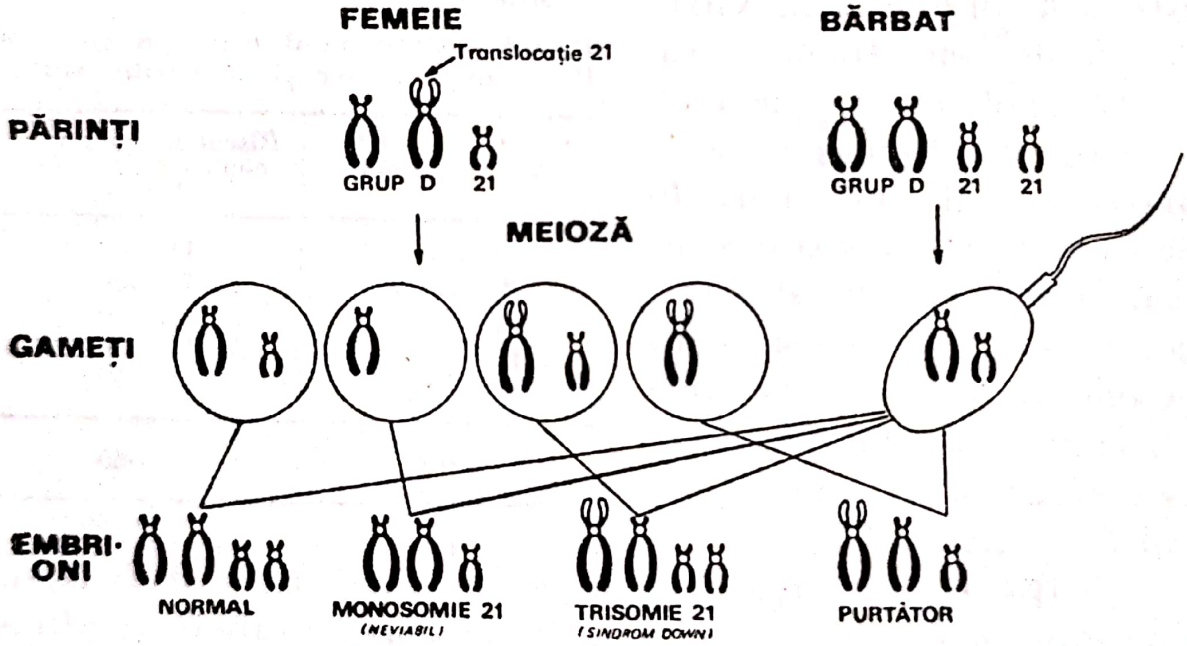


Fig. 15. Din translocația unui cromozom 21 pe un cromozom din grupa D poate rezulta sindrom Down. Mai puțin de 5% din cazurile de sindrom Down sînt produse prin mecanismul translocației.

Observațiile practice n-au confirmat însă aceste premize teoretice. Într-o mare cercetare, efectuată printre părinții cu translocații Hamerton (1968), a constatat că riscul este în funcție de

Scanned with OKEN Scanner

sexul părintelui şi că este mult mai mic decît cel aşteptat teoretic. Astfel, dacă mama este purtătoare, riscul de a avea un copil anormal este de aproximativ 11%. Dacă tatăl este purtător, riscul este semnificativ mai mic: 2,4%. Ca atare frecvenţa copiilor normali şi a celor cu translocaţie este semnificativ mai mare decît cea aşteptată: 48,9% şi 40,2% cînd mama este purtătoare şi 38,8% şi 58,8% cînd tatăl este purtător. Această concluzie este confirmată şi de faptul că imensa majoritate a copiilor afectaţi provin din mame purtătoare, 104 faţă de numai 11, din taţi purtători (Lejeune, 1970).

În caz de translocaţie G/G riscul este condiţionat de cromozomii implicaţi. În ipoteza în care există o translocaţie 21/21 riscul este de 100%, deoarece nu sînt decît două posibilităţi: monozomie letală şi trizomie. Riscul este de 100% şi în cazul în care unul dintre părinţi are un izocromozom 21.

În translocaţiile 21/22 riscul real este relativ mic. Teoretic şi în această ipoteză purtătorii vor avea trei tipuri de urmaşi: afectaţi cu translocaţie, purtători clinic sănătoşi şi normali (şi clinic şi citogenetic). Riscul de a fi afectat este însă mic, 9%, în cazul în care mama este purtătoare. În cazurile în care tatăl este purtător, riscul este 1/12. Riscul pentru un copil fenotipic normal de a fi purtătorul unei translocaţii este însă mare: 53,0% (Stene, 1970). Riscul nu este influenţat de sexul copilului.

Nu excepţional de rar, părinţii cu alte translocaţii — este vorba de translocaţia D/D — au copii cu sindrom Down. Astfel, în 26 de familii, în care unul dintre părinţi era purtătorul acestei translocaţii, s-au născut 8 copii cu mongolism.

Relativ rar copiii cu sindrom Down au o translocaţie nemoştenită. Riscul reapariţiei aceleiaşi translocaţii este neglijabil, mai mic de 1—2%.

Relativ rar, copiii cu sindrom Down provin din mame care au un mozaic normal-trizomic 21. Riscul recurenţei pare condiţionat de raportul dintre numărul celulelor normale şi al celor anormale. El este aproximativ jumătate din acest raport. De pildă dacă raportul este 1/3, riscul de a avea un nou copil afectat este 1/6. Riscul real, individual, nu va putea fi stabilit deoarece nu se ştie care este structura cromozomială a ţesutului germinal.

Riscul statistic, oricît de important ar fi, nu este suficient. Riscul este atît de mare încît, în măsura posibilităţilor, se impune studiul citogenetic al lichidului amniotic (vezi diagnosticul genetic prenatal).

Scanned with OKEN Scanner

Femeile cu sindrom Down, spre deosebire de bărbaţi, sînt fertile. În cazul în care rămîn însărcinate, vor avea 50% copii cu acelaşi sindrom şi 50% copii sănătoşi. O asemenea eventualitate este însă excepţională.

Concluzii

1. Deoarece riscul de a naşte un copil cu sindrom Down creşte paralel cu vîrsta mamei, mamele trebuie sfătuite să aibă copii atunci cînd au sub 30 de ani.

2. Naşterea unui copil afectat măreşte riscul recurenţei. De aceea familiile care au un copil anormal şi vor să aibă şi al doilea copil trebuie bine investigate citogenetic. Studiul citogenetic trebuie efectuat chiar dacă în aceeaşi fratrie sînt şi copii normali. Nu trebuie uitat că purtătoarea unei translocaţii poate avea şi copii fenotipic normali.

Riscul recurenţei anomaliilor numerice

Triplofemeile şi bărbaţii YY ar trebui să aibă, cînd sînt fertili, un număr egal de copii normali şi copii anormali citogenetic. Cu toate acestea, cu puţine excepţii, ei au numai urmaşi normali. Dintre cei 23 de copii născuţi din femei triplo-X, 22 erau normali şi numai unul avea un sindrom Klinefelter cu cariotip 47,XXY. De asemenea, cu extrem cu puţine excepţii toţi bărbaţi fertili YY au avut numai copii normali (Court-Brown, 1968). Indiferent de explicaţii,—segregarea preferenţială în cursul meiozei, adică tendinţa oocitului 24, XX de a deveni corpuscul polar şi a oocitului 22, X de a da naştere ovulului sau eliminarea celui de-al doilea Y înainte de formarea spermatocitului de ordinul doi,—este destul de sigur că purtătorii celor două tipuri de aberaţii numerice, au multe şanse de a produce, dacă sînt fertili descendenţi normali. Pentru a elimina totuşi orice risc este indicat să se studieze cormatina sexuală sau numărul corpusculilor luminoşi Y în celulelele din lichidul amniotic.

Cea mai frecventă translocaţie este DqDq, aproximativ 1/1 000 de adulţi (Court-Brown, 1967). Cromozomii implicaţi în acest tip de translocaţie pot fi homologi sau nehomologi.

Purtătorul unei translocaţii formată din doi cromozomi homologi nu poate avea decît două feluri de gameţi, fără nici un cromozom D, în perechea dată sau cu doi cromozomi fuzionaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Vor rezulta gameți monosomici, care vor fi eliminați, și trisomici. Ca atare, se impune, și acest lucru este posibil, identificarea celor doi cromozomi. Deoarece toți copiii vor fi anormali, părinții vor fi sfătuiți să nu aibă copii. Din fericire acest tip de translocație este extrem de rar.

Purtătorul fuziunii a doi cromozomi D nehomologi poate avea patru feluri de gameți. Prin fecundare vor rezulta patru tipuri de zigoți: monosomici, heterozigoți, trisomici și normali. Practic vor rezulta însă numai trei tipuri de copii, deoarece monosomicii nu trăiesc niciodată. Cu toate acestea, se observă un exces de heterozigoți. S-a ajuns astfel la concluzia, foarte îndepărtată de așteptările teoretice, că riscul unui purtător de a avea un copil afectat este foarte mic, probabil mai puțin de 1% (Hamerton, 1968).

Toți purtătorii ar trebui să aibă mai multe avorturi spontane decît restul populației. Datele actuale sînt însă contradictorii.

Riscul recurenței altor anomalii cromozomiale

Sindromul de deleție a brațelor scurte ale cromozomului 5 „cri du chat" se întîlnește relativ frecvent la copii născuți din părinți cu o translocație echilibrată care implică și brațele scurte ale cromozomului B5. După datele lui De Capoa și colab., 1967, aproximativ 10—15% dintre cazuri provin din asemenea părinți. Ca atare riscul reapariției este mare.

Scanned with OKEN Scanner

XVI

AVORTURILE SPONTANE

O mare parte dintre produşii de concepţie sînt eliminaţi în cursul primelor luni de viaţă intrauterină. 12—15% dintre embrionii care trec de săptămîna a IV-a — a V-a îşi vor termina evoluţia înainte de săptămîna a 27-a şi ceva mai mult de 2% vor muri înainte de luna a VII-a.

Un procent la fel de mare se pierde înainte de săptămîna a IV — VI-a. Se pare astfel că în medie 25% dintre toţi embrionii sînt pierduţi (Stevenson, 1961). Nu este însă exclus ca procentul să fie dublu (Boué şi Boué, 1973). Fenomenul pare să fie universal. La alte specii „risipa" este şi mai mare. Privite însă sub raport evolutiv, avorturile spontane sînt cea mai eficientă soluţie de a păstra încărcătura genetică a populaţiilor la un nivel coborît, care nu periclitează supravieţuirea speciei.

Din punct de vedere medical problema este evident deosebit de complexă, deoarece explicarea genezii avorturilor spontane orientează atitudinea terapeutică şi ne permite, pe alt plan, să aproximăm riscul recurenţei. Se admite că avorturile spontane pot fi condiţionate de numeroşi factori. Noi îi vom analiza doar pe cei genetici.

Anomaliile cromozomiale

Cercetările citogenetice au adus prima explicaţie neîndoielnică a originii avorturilor spontane. Din 1961 pînă acum s-au studiat cîteva mii de embrioni, cifră suficientă pentru a înţelege semnificaţia anomaliilor cromozomiale. Cu toate acestea, datele finale sînt numai parţial corecte, deoarece în seriile investigate

Scanned with OKEN Scanner

au fost incluse inevitabil și avorturi provocate și, mai ales, deoarece cele mai multe avorturi depășeau două luni. S-ar putea, de asemenea, ca rezultatele să fie influențate de structura genetică a populației. Acești parametri explică diversitatea concluziilor. Astfel, în timp ce în seria lui Stenchever (1967), numai 8% dintre embrioni erau anormali, în seria lui Szulman (1965), 64% aveau o anomalie cromozomială. Cele mai concludente cercetări le-au făcut Boué și Boué (1973). Ei au studiat 1 457 de avorturi. Au urmărit, și acesta este un aspect esențial, frecvența aberațiilor cromozomiale în funcție de dezvoltarea zigotului. Datele lor sînt sumarizate în tabelul care urmează:

Tabelul 69

Frecvența anomaliilor cromozomiale în funcție de dezvoltarea zigotului (după Boué și Boué, 1973)

Dezvoltarea zigotului în săptămîni după concepție	Numărul de specimene studiat	Anomalii cromozomiale	
		Număr	Procent
2	23	18	78
3	374	258	69
4	203	125	61
5	139	85	61
6	302	211	70
7	56	27	48
8	36	8	23
9	42	6	
10	14	7	23
11	8	1	
12	8	3	

Procentul este astfel invers proporțional cu dezvoltarea embrionului. Ajunge la 78 printre embrionii de 2 săptămîni și scade la 23 printre cei care au trecut de 2 luni. Valori similare au fost găsite în toate cercetările care au ținut seama de vîrsta embrionului.

Și totuși, aceste date sînt minimale. Se poate presupune cu un mare coeficient de posibilitate că frecvența reală este mai mare. Studiile actuale nu ne permit decît decelarea unor anomalii structurale grosolane. Bandarea va pune în evidență sperăm aberații peste care azi trecem.

Cariotipul a fost rareori studiat în avorturile iminente rezolvate chirurgical. Ca atare, datele de care dispunem sînt încă neconcludente. Ikeuki și colab., (1972) au cercetat 28 de asemenea

Scanned with OKEN Scanner

cazuri. În numai 3 dintre ele (11,5%) exista o anomalie cromozomială oarecare.

În avorturile terapeutice incidența aberațiilor cromozomiale este de 2,5% (Makino-Sasaki, 1961, Sasaki și colab., 1967). Ea este superioară incidenței găsită printre nou-născuți.

*

La nou-născuți există un număr relativ limitat de anomalii cromozomiale. Diversitatea lor este evident mai mare printre embrioni. Pot fi întîlnite doar acele aberații care permit dezvoltarea intrauterină. Ele constituie doar 30% din totalitatea aberațiilor întîlnite printre embrioni. Din punct de vedere teoretic ar trebui să se observe toate tipurile de monozomii și trizomii. Cu toate acestea distribuția lor este inegală, așa cum se observă în tabelul care urmează, o sinteză a celor mai importante cercetări făcute pînă acum.

Tabelul 70

Frecvența anomaliilor cromozomiale observate în avorturile spontane (după Carr, 1970 ; Boué, 1973 ; Degenhardt, 1971)

Cariotip	Nr.	%
Monozomii		
X	190	17,7
45, G	1	0,09
Trizomii		
A	15	1,4
B	7	0,6
C	94	8,8
D	125	11,6
E	196	18,3
F	8	0,8
G	105	9,8
Duble trizomii	20	1,8
Triploidii		
XXX	68	6,3
XXY	100	9,3
XYY	8	0,8
Mozaic 46/69	2	0,18
Tetraploidii		
XXXX	32	2,9
XXYY	20	1,8
Anomalii structurale și mozaicisme	45	4,2
TOTAL	1 071	

Cîteva dintre date merită o analiză ceva mai amănunțită. Monozomiile autozomale sînt excepțional de rare. Acest fapt sugerează că ele sînt letale în primele zile ale dezvolzării intrauterine. Surprinzător de frecvent este întîlnită monozomia X. Ea constituie 15—25% din totalul aberațiilor. Se pare astfel că numai 1/40—1/50 dintre zigoții cu acest cariotip supraviețuiesc. Teoretic, această anomalie ar trebui să fie mai frecventă decît XXY (Bateman, 1962). Cu toate acestea, la naștere, fetele cu sindrom Turner sînt de 10 ori mai rare decît băieții cu sindrom Klinefelter. Diferența este expresia mortalității inegale a embrionilor cu X și XXY. Produșii de concepție care n-au nici un X, ci numai un Y, sînt eliminați timpuriu.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 71

Şansa de supravieţuire a embrionilor purtători de anomalii cromozomiale

Cariotip	% supravieţuire embrionară
45, X	2
47, XXY	(80)
47, XXX	—
Trizomii	
13—15	4
16	1
17—18	30
21—22	30
Altele	<1
Triploidii	<1
Tetraploidii	<1

Trizomiile autozomale sînt prezente în frecvenţe diferite, unele apar mai des, C, D, E, G, altele rar A, B şi F. Trizomiile gonozomiale XXX şi XXY sînt, de asemenea, frecvente. Faptul este oarecum surprinzător deoarece supravieţuitorii XXY prezintă tulburări relativ reduse, iar femeile XXX sînt deseori normale.

Şansele de supravieţuire ale embrionului depind astfel de tipul anomaliei cromozomiale (tabelul 71, după Rushton, 1968).

Din totalul embrionilor cu anomalii cromozomiale, ajung la termen numai 5%, acceptînd premiza că în medie 20% dintre produşii de concepţie sînt eliminaţi şi că frecvenţa anomaliilor cromozomiale la naştere este 0,5% (Rushton, 1968).

Factorii favorizanţi ai accidentelor cromozomiale. Apariţia anomaliilor cromozomiale este condiţionată sau favorizată de mai mulţi factori. Îi vom menţiona, deoarce constituie premizele profilaxiei.

Structura citogenetică a părinţilor

Imensa majoritate a anomaliilor cromozomiale întîlnite la embrioni sînt accidente sporadice produse în cursul gametogenezei sau mai rar după fecundaţie. Părinţii au aproape constant cariotip normal. Cele cîteva excepţii cunoscute: mama cu mozaicuri 45,X/46,XX sau 45,X/46,XX/47,XXX au mai curînd o valoare teoretică decît practică.

Cu totul alta este semnificaţia teoretică a anomaliilor structurale. Frecvenţa lor este destul de ridicată: 0,5%. Părinţii cu asemenea cromozomi pot avea descendenţi cu variate anomalii cromozomiale. Această prognoză a generat studiul citogenetic al cuplurilor care au avut avorturi repetate şi, uneori, şi copii malformaţi. Rezultatele au fost dezamăgitoare. În cele cîteva sute de cupluri cercetate, incidenţa translocaţiilor echilibrate era de 1%.

Vîrsta mamei

Vîrsta crescută a mamei favorizează apariţia trizomilor 13, 18, 21 precum şi a altor aberaţii cromozomiale, întîlnite îndeosebi printre embrionii avortaţi spontan.

În general, mamele care elimină un embrion cu cariotip anormal au o vîrstă ceva mai mare decît cele care elimină un produs de concepție normal. Diferența nu este mare, aproximativ 2 ani (Arakaki și Waxman, 1970).

Dacă se cercetează vîrsta mamei în funcție de cariotip, se constată că numai în trizomii și duble trizomii vîrsta mamei este semnificativ mai mare decît a seriei martor. Diferența ajunge la 3—4 ani, de la 27 la 30—34 ani.

Iradierea părinților

Numeroase date demonstrează că orice iradiere antrenează apariția unui număr mare de anomalii cromozomiale. Importanța aceluiași factor în geneza non-disjuncțiilor era incertă. Informații recente sugerează însă că iradierea medicală sau profesională a unuia sau a ambilor părinți mărește semnificativ numărul zigoților citogenetic anormali. Se pare că cel mai mare pericol îl constituie iradierea mamelor. Ele nasc mai frecvent decît mamele neiradiate, copii cu sindrom Down (Uchida și colab., 1968) și avortează. Embrionii eliminați sînt deseori purtătorii unei anomalii cromozomiale (Alberman și colab., 1972).

Alături de factorii menționați, există și alți agenți care favorizează nondisjuncția. Unii dintre ei sînt doar bănuiți sau insuficient documentați: îmbătrînirea gameților, contraceptivele orale, substanțele ovulatorii; alții încă necunoscuți.

Avorturile consecutive unei mutații genice

Dată fiind frecvența mare a avorturilor spontane este greu de demonstrat intervenția unor mutații letale, deși existența lor este bine documentată în genetica animală. Una dintre puținele posibilități de care dispune genetica este studiul frecvenței avorturilor spontane în cuplurile consanguine. În cazul în care ei sînt purtătorii unor mutații recesive, letale în formă homozigotă, frecvența avorturilor spontane va fi mai mare decît media întîlnită în populația generală.

O singură cercetare a confirmat acest fenomen (Bigozzi și colab., 1971). Diferența găsită era semnificativă statistic. Alte două cercetări, ceva mai vechi, n-au găsit însă nici o deosebire între frecvența avorturilor spontane în familiile consanguine și în cele neconsanguine.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori embrionii eliminaţi spontan sînt purtătorii unor malformaţii condiţionate de o singură mutaţie genică sau poligenică. Poland şi Lowry (1974), într-un studiu extrem de complex al embrionilor avortaţi spontan, au ajuns la concluzia că 13% au malformaţii genice: anencefalie, spina bifida, despicătură palatină, polidactilie, sindactilie, osteogeneza imperfectă, ectrodactilie. Este greu de spus de ce au fost eliminaţi aceşti embrioni deoarece toate malformaţiile menţionate sînt compatibile cu dezvoltarea intrauterină. Anomaliile minore presupunînd că nu sînt asociate cu malformaţii grave care n-au fost detectate, nu diminuă media de viaţă.

Alte cauze

În absenţa unei anomalii cromozomiale, este foarte greu de apreciat riscul recurenţei. Determinarea grupelor sanguine a arătat că avorturile spontane apar mai frecvent în cuplurile în care tatăl are grupa A, iar mama grupa O. Dar, este greu de spus dacă această observaţie statistică este valabilă într-un anumit caz (Krieg-Kasper, 1968). Incompatibilitatea de Rh duce, de asemenea, frecvent la pierderea sarcinii.

Diagnosticul de avort genetic

Etiologia genetică poate fi suspectată în cazul în care: avortul are loc în primele săptămîni: volumul uterin nu creşte; metroragiile sînt discrete şi apar între a 3-a şi a 8-a săptămînă; dozările hormonale se prăbuşesc înainte de săptămîna a 10-a.

Deosebit de importante sînt dozările hormonale practicate timpuriu. În toate cazurile în care dezvoltarea embrionului se opreşte în primele şase săptămîni, producţia hormonală placentară încetează, iar cea ovariană diminuă.

Papiernik şi Berkhaner (1968) au reliefat un alt aspect cu deosebită valoare practică şi anume că în sarcinile citogenetice anormale se produce între săptămîna a 8-a şi a 12-a o scădere a valorilor hormonale. După aceea rezultatele se normalizează. Boué a remarcat acest fenomen îndeosebi printre mamele care au avortat embrioni cu trizomie D şi G. După toate probabilităţile, explicaţia o aduce dezvoltarea asincronă a placentei şi a embrionilor; placentele cu anomalii cromozomiale se dezvoltă mai lent decît embrionul.

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, placenta crește suficient și valorile hormonale se apropie de cele întîlnite în sarcinile normale.

Avorturile negenetice pot fi bănuite atunci cînd există o concordanță între gradul de dezvoltare al oului și data expulziei.

Atitudinea medicală

Avortul spontan rămîne o problemă deosebit de dificilă. Atîta vreme cît frecvența avorturilor va rămîne foarte mare și cauzele accidentelor de diviziune celulară incerte, nu vom putea stabili o conduită clară. Oricum, se recomandă eliminarea tuturor factorilor care pot favoriza apariția aberațiilor cromozomiale. Cohen (1972) susține că femeile trecute de 40 de ani și cele care au rămas însărcinate imediat după o naștere, sau după întreruperea contraceptivelor, trebuie să evite sarcina. În acest fel va diminua și riscul eliminării spontane a unui embrion citogenetic anormal sau al nașterii unui copil cu o aberație cromozomială.

Rămîne încă neclară atitudinea care trebuie adoptată în fața unei amenințări de avort spontan precoce. Părerile sînt împărțite. S-a spus că cea mai bună atitudine este neintervenția. Nu ar avea nici un sens prelungirea unei sarcini care oricum, dacă embrionul este purtătorul unei anomalii cromozomiale, trebuie eliminată.

Cohen observa însă că în practică este foarte greu să se studieze structura cromozomială a embrionului și ca atare că neintervenția poate să ducă la pierderea unui embrion normal. După părerea lui, ar fi mai avantajos dacă s-ar interveni terapeutic. Numai dacă se constată o prăbușire a dozărilor hormonale sub tratament estrogenoprogestativ și încetarea creșterii uterului, dovada certă a morții produsului de concepție, se impune intervenția chirurgicală. Recomandarea lui nu este lipsită de riscuri. Trebuie să alegem și firește opțiunea nu este ușoară.

Riscul recurenței

Aprecierea corectă a riscului recurenței avortului spontan este deocamdată deosebit de dificilă. Din datele prezentate mai înainte a reieșit clar că numărul cunoscutelor este destul de mic. Este vorba de rolul anomaliilor cromozomiale în geneza avorturilor spontane, de relația dintre vîrsta mamei și riscul de a elimina un embrion citogenetic anormal și mai ales de faptul că

Scanned with OKEN Scanner

părin cu translocații echilibrate au ma imulte riscuri de a avorta spontan. Dintre aceste cunoscute numai ultima are o valoare practică. Din acest moment încep însă problemele. Numărul purtătorilor este foarte mic, așa încît șansa de a-i descoperi este redusă. Știind că investigarea citogenetică nu este foarte simplă, selecționarea cuplurilor care urmează să fie cercetate, trebuie făcută cu multă atenție. Cei mai mulți citogeneticieni cred că această cercetare este aproape inutilă. Rezultatele obținute nu justifică eforturile făcute. Noi sîntem de părere însă că pot fi studiate numai mamele care au avut mai multe avorturi spontane și au născut și copii cu malformații multiple (Mușețeanu, Maximilian, 1972).

În cazul în care părinții au cariotip normal vom folosi riscul empiric.

Pentru femeile care au avut unul sau mai multe avorturi spontane, riscul unui nou avort este mai mare decît la cele care au născut, dar care n-au pierdut nici o sarcină. El variază între 16% și 23%. Este interesant că riscul este mai mic în cazul în care embrionul pierdut era citogenetic anormal (16%). Acest fapt sugerează că o parte dintre avorturile cu cariotip normal sînt condiționate de factori repetitivi — de mediu, mutații genice letale, incompatibile de grup sanguin etc. (Boué și Boué, 1973). După un avort spontan cu complement cromozomial aberant, riscul de a elimina un al doilea embrion citogenetic anormal nu crește dacă părinții nu sînt purtătorii unei translocații echilibrate.

Mamele întreabă deseori dacă eliminarea unui embrion citogenetic anormal nu mărește riscul nașterii unui copil malformat. Răspunsul este negativ.

Situația se complică dacă embrionul era malformat dar cu cariotip normal. Riscul de a naște un copil anormal este în funcție de tipul malformației — mic în malformațiile poligenice, mare în tulburările recesive. În practică însă, nu știm niciodată dacă embrionul era sau nu normal. De aceea, adoptăm o poziție optimistă și spunem mamelor că riscul este acceptabil.

În sfîrșit, mamele vor uneori să știe dacă pierderea unei sarcini citogenetic anormale nu modifică fecunditatea. Răspunsul este negativ.

Scanned with OKEN Scanner

XVII

INTERSEXUALITĂȚILE

Prin intersexualitate se înțelege orice defect al procesului de diferențiere sexuală. Ca atare, la o extremă se situează micile malformații ale tractului genital extern, iar la cealaltă hermafroditismul adevărat. Anomaliile diferențierii sexuale sînt relativ frecvente: $2^0/_{00}$ (Overzier, 1965). Unele sînt excepțional de rare, hermafroditismul adevărat, doar cîteva sute de cazuri raportate pînă acum, altele sînt rare: pseudo-hermafroditismul masculin comun sau testiculul feminizant; doar cîteva: hipospadiasul și sindromul adrenogenital, sînt frecvente.

În funcție de structura gonadelor, intersexualitățile se împart în:

— pseudohermafroditisme masculine;
— pseudohermafroditisme feminine;
— hermafroditisme adevărate.

Intersexualitățile sînt condiționate de factori multipli.

1. Anomalii ale cromozomilor de sex:
   Sindromul Turner cu fenotip feminin;
   Sindromul Klinefelter;
   Disgenezia gonadală mixtă cu testicul;
   Hermafroditismul adevărat.
2. Mutații genice:
   Sindromul testiculului feminizant;
   Sindromul adreno-genital;
   Sindromul Reifenstein.
   Se cunosc cel puțin alte 15 intersexualități cu aceeași origine.
3. Exces de androgeni:
   De origine exogenă, tratament administrat mamei la începutul sarcinii;
   Secretat de tumori materne, arhenoblastom, teratom;
   De origine placentară (de cele mai multe ori excesul de androgeni este produs de glandele suprarenale. Anomalia este însă consecința unei mutații genice).

Scanned with OKEN Scanner

Intersexualităţile pot fi clasificate astfel :

Tabelul 72

Pseudohermafroditismele masculine
(după Milcu, Ionescu, Maximilian, 1968)

Tulburarea	Caracteristici	Origină
Pseudohermafroditisme masculine comune	Anomalii ale tractului genital, fenotip masculin	Frecvent cariotip 46, XY, numeroase tipuri de aberaţii cromozomiale. Uneori cu caracter familial
Testicul feminizant	Fenotip feminin normal, organe genitale externe feminine : testicule, diferenţiere sexuală secundară deficitară	Recesiv legat de sex sau dominant limitat de sex
Sindrom Reifenstein	Disgenezie gonadală, hipospadias, ginecomastie	Recesiv legat de sex sau dominant limitat de sex
Sindromul Royer	Fenotip masculin, organe genitale externe normale, testicule, trompe, uter	Recesiv(?)
Disgenezia gonadală mixtă cu testicol	Fenotip masculin sau feminin, organe genitale externe, anormale, cu testicul disgenetic într-o parte, un rest fibros în partea cealaltă	Deseori cariotip 45, X/46, XY
Sindrom Turner masculin (unele cazuri)	Hipotrofie staturală, gît palmat, malformaţii multiple	46, XY rareori alte aberaţii cromozomiale
Sindrom Klinefelter (unele cazuri)	Fenotip masculin, organe genitale externe masculine, hipospadias, testicule disgenetice caracteristice	47, XXY, 46, XY/47, XXY etc.

Pseudohermafroditismele feminine

Tulburarea	Caracteristici	Origină
Sindromul adrenogenital	4 forme biochimice : masculinizarea organelor genitale externe	Recesiv autosomal, fiecare formă este condiţionată de o mutaţie independentă
Pseudohermafroditism feminin ovaro-disgenetic	Anomalii ale organelor genitale externe	Necunoscută, cariotip 46, XX

Scanned with OKEN Scanner

Două forme de intersexualităţi nu se încadrează în aceste clasificaţii :

— disgenezia gonadală pură ;

— hermafroditismul adevărat.

Dintre intersexualităţile enumerate, două prezintă un interes deosebit : *testiculul feminizant şi sindronul adreno-genital*. Primul este rar : 1/20 000 de bărbaţi (Prader, 1961), deşi n-ar fi exclus să fie mult mai frecvent. Se presupune că cel puţin 15—20% dintre intersexualităţi sînt testicule feminizante.

Numărul observaţiilor familiale este foarte mare. În aproximativ 1/3 dintre cazuri mai există încă un afectat. De cele mai multe ori, tulburarea apare într-o singură generaţie. dar s-au raportat familii în care sindromul a putut fi urmărit de-a lungul a 3—4 generaţii.

Diagnosticul se pune aproape întotdeauna tîrziu, după pubertate, atunci cînd în familie s-au mai născut şi alţi copii. Odată însă descoperit primul afectat se vor studia toate femeile din familie pentru a se descoperi purtătorii. Purtătoarele prezintă mici anomalii sugestive : absenţa pilozităţii pubiene, apariţia tardivă a menarhei.

Riscul reapariţiei tulburării este condiţionat de structura genetică a mamei. Dacă ea este purtătoare, riscul este mare, fără să se poată stabili cert cît de mare. În cazul în care ea nu pare purtătoare se poate presupune că sindromul întîlnit la unul dintre urmaşii ei este expresia unei noi mutaţii. Innhorn şi Opitz (1969) cred, totuşi, că în cazurile în care istoria familială este negativă, riscul rămîne de 25%, risc care nu poate fi neglijat.

Cariotipul este cu rare excepţii 45,XY. Excepţiile n-au o valoare practică deosebită.

Sindronul adreno-genital este însă foarte frecvent. În Elveţia, de pildă, la fiecare 5 000 de copii unul are această tulburare (Prader, 1958). Se pare însă, că există variaţii geografice importante, deoarece în S.U.A. frecvenţa este de 1/67 000. S-au izolat patru forme, fiecare caracterizată printr-un defect biochimic particular :

— tipul I este urmarea unei deficienţe a 21 hidroxilazei. Clinic, se observă masculinizarea organelor genitale externe ;

— tipul II este expresia unei deficienţe a 11 β hidroxilazei, pe lîngă fenomenele de masculinizare se constată prezenţa hipertensiunii arteriale ;

— tipul III este rezultatul unei deficienţe a 3 β hidroxi-steroid-dehidrogenazei, se distinge prin fenomene de masculinizare şi o pierdere de sare uneori importantă ;

Scanned with OKEN Scanner

— tipul IV: hiperplazia lipoidă congenitală a suprarenalei, pare să fie consecința unei deficiențe a C_{20-21} desmolazei. În această formă sînt afectați, în mod deosebit, băieții. Ei au testicule uter și trompe.

Acest sindrom este atît de important încît orice copil intersexuat trebuie considerat ca avînd un sindrom adreno-genital pînă la demonstrarea contrariului. Șansele de a fi așa cresc la copii cromatin-pozitivi.

Disgenezia gonadală pură

Acest sindrom se distinge prin fenotip feminin, aparent normal, malformațiile somatice sînt rare și discrete, organe genitale externe feminine, uter și trompe, în locul gonadelor se găsesc benzi de țesut fibros.

Incidența sindromului este necunoscută.

Cariotipul acestor bolnave este variat. S-au descris însă mai multe cazuri familiale, printre care unul de către noi. Era vorba de trei surori cu cariotip 46, XY. S-au raportat însă și surori 46, XX. Aceste observații sugerează că sindromul ar putea fi condiționat uneori de mutații genice (Maximilian și col., 1970). N-ar fi exclus însă ca dispariția gonadelor să fie condiționată și de factori mezologici.

Aprecierea riscului reapariției este practic imposibilă. S-ar putea presupune doar că toate cazurile cu mozaic sînt accidentale și ca atare riscul recurenței este cu totul neglijabil. Sindromul este însă, extrem de rar și importanța lui practică limitată.

Sindronul Noonan (fenotipul Turner cu cariotip XX și XY).

Sindronul Turner clasic se caracterizează prin numeroase malformații congenitale: talie mică, gît palmat, cubitus valgus etc. și disgenezie gonadală. Diversitatea clinică este deosebit de mare. Sindromul este rezultatul unui număr mare de aberații gonozomiale. Din acest sindrom a fost izolată o entitate care ignorată ar putea modifica sfatul genetic.

Acum 10 ani, Noonan și Ehmke au descris un sindrom similar sindromului Turner, dar cu cariotip normal 46, XX sau 46, XY. Purtătorii sindromului Noonan sînt fertili. În ultimul timp s-au raportat cîteva familii cu mai mulți afectați. Modul de transmitere al tulburării nu este clar. Prezența complexului malformativ la mai mulți membri ai aceleiași familii în două sau chiar trei

Scanned with OKEN Scanner

generații a dus la ipoteza că sindromul ar fi condiționat de o singură mutație genică cu transmitere dominantă autosomală (Baird De Jong, 1972). Dar nu poate fi exclusă nici o transmitere poligenică.

Înainte, deci, de a considera un copil cu malformații sugestive drept un sindrom Turner, trebuie făcute investigații citogenetice. Dacă complementul cormozomial este normal și gonadele par să fie normal dezvoltate, se poate admite existența unui sindrom Noonan. Riscul recurenței este, firește, semnificativ mai mare.

Hipospadiasul

Hipospadiasul este cea mai frecventă malformație a tractului uro-genital. Incidența variază între 0,55 și 6,25‰ (Campbell, 1963). În Danemarca frecvența este de 3,26‰ (Sorensen, 1953).

Această malformație constituie, atunci cînd este izolată, cea mai ușoară formă de intersexualitate. Ea este ca atare expresia unei deficiențe funcționale a testicolului embrionar.

Din punct de vedere anatomic, se deosebesc patru forme:

— hipospadiasul glandular, cu orificiul uretral deschis, aproape de șanțul coronal;

— hipospadiasul penian, cu orificiul uretral situat între șanțul coronal și unghiul peno-scrotal;

— hipospadiasul penoscrotal, cu orificiul uretral deschis în unghiul format de penis și scrot;

— hipospadiasul scrotal, cu orificiul uretral deschis în regiunea scrotală.

Această clasificare este importantă, deoarece exprimă mai mult sau mai puțin elocvent gradul de disgenezie testiculară. În timp ce primele două forme apar frecvent izolate și cu puține excepții sînt întîlnite la bărbați citogenetic normali, ultimele două sînt deseori expresia unor leziuni testiculare importante și sînt întîlnite uneori la bărbați cu diverse anomalii cromozomiale. În aceste cazuri, tulburarea majoră este cea gonadală și este asociată frecvent cu criptorhidie și hipoplazie peniană.

Din punct de vedere etiologic, trebuie deosebite două forme:

— o formă cu cariotip normal;

— o formă cu variate anomalii cromozomiale.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte citogenetice

Cele mai multe cazuri de hipospadias se întîlnesc la bolnavi cu cariotip normal.

S-au descris copii cu hipospadias şi diverse anomalii cromozomiale: 47, XXY; 47, XYY; 46, XYq — ; translocaţii variate (vezi Chen şi Wooley, 1971). Copiii citogenetic anormali constituie o minoritate. După toate probabilităţile, nu există o relaţie directă între anomalia cromozomială şi hipospadias. Cariotipul 47, XXY este caracteristic sindromului Klinefelter, iar hipospadiasul este întîlnit uneori în acest sindrom. Dublu-masculii 47, XYY au extrem de rar şi mici malformaţii genitale. Hipospadiasul face parte în aceste cazuri dintr-un sindrom complex.

Hipospadiasul apare, uneori, în cadrul unor sindroame bine definite genetic:

— Sindromul Reifenstein despre care am vorbit anterior;

— Sindromul de hipertelorism-hipospadias: hipospadiasul este întîlnit la copiii cu înapoiere mentală, moderată sau gravă şi malformaţii congenitale de cord, buză de iepure cu sau fără palatoschizis. Sindromul este transmis de femei cu hipertelorism. Modul de transmitere este incert. Ar fi moştenit fie legat de sex, fie autosomal cu limitare de sex (Inhorn-Opitz, 1968);

Hipospadiasul perineoscrotal pseudovaginal. Este greu de diferenţiat deseori de sindromul testicolului feminizant incomplet. Pare să se transmită recesiv autosomal;

— Sindromul Smith-Lemli-Opitz se distinge prin malformaţii multiple şi grave: microcefalie, înapoiere mentală, hipotonie musculară, stenoză pilorică şi hipospadias. Se transmite recesiv autosomal.

Hipospadiasul a mai fost descris în mod excepţional şi în sindromul Laurence-Moon-Biedl-Bardet.

Un grup aparte este constituit de hipospadiasul consecutiv administrării de progestative de sinteză (medroxiprogesteron, hidroxiprogesteron, noretisteron şi etinilestradiol) mamei în primele săptămîni de sarcină. Aceste cazuri nu sînt rare (5/80 în seria lui Aarskog, 1970). Cariotipul este normal şi concentraţia familială absentă. Din punct de vedere strict genetic nu prezintă un interes deosebit.

Importanţa ereditătii este susţinută de cercetările gemelologice şi de cele familiale. Gemenii au fost studiaţi destul de rar. Concordanţa printre monozigoţi este mare: 40—50%. Dizigoţii sînt aproape întotdeauna discordanţi (Chen-Wooley, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

Concentrarea familială este destul de mare. Sorensen (1953) a găsit că în 28% dintre cazuri mai există încă un afectat. Chen și Wooley, (1971) au găsit un procent mai mic : 12%.

Deseori, este adevărat în observații mai vechi, malformația a fost urmărită de-a lungul a 4 pînă la 6 generații (Lenz, 1966).

Modul de transmitere al hipospadiasului este incert. Sorensen (1953) a presupus că tulburarea ar fi condiționată de o mutație recesivă cu manifestări neregulate. El, însă, n-a diferențiat nici nu putea în 1953, formele cu cariotip normal de cele cu cariotip anormal.

Mult mai probabilă este ipoteza că hipospadiasul cu cariotip normal ar fi condiționat poligenic.

Riscul reapariției la frați este totuși destul de ridicat : 10% (Sorensen, 1953 ; Chen și Wooley, 1971). În ipoteza în care tatăl este afectat riscul reapariției la unul dintre fiii săi este mai mic de 1%.

*

Orice intersexualitate trebuie investigată complex, citogenetic, clinic, biologic. Dacă purtătorul are o aberație cromozomială oarecare, riscul recurenței este neglijabil. În cazul în care are cariotip normal, sînt posibile mai multe cauze :

— tulburarea este expresia unei mutații genice ;
— malformația este condiționată de factori extra-genetici ;
— intersexualitatea are origină necunoscută.

Dacă intersexualitatea se încadrează într-un sindrom bine cunoscut aprecierea recurenței nu întîmpină dificultăți mari, deși uneori este greu de spus dacă este vorba sau nu de o nouă mutație.

Malformațiile condiționate de un tratament hormonal sînt mereu mai rare, deoarece consecințele acestui tratament sînt bine cunoscute.

Ultima cauză frecventă pare să aibă o importanță minoră. O mamă care a născut un intersexuat cu etiologie necunoscută are un risc neglijabil de a naște un al doilea copil anormal.

Sindromul Rokitansky-Kuster-Hauser

Acest sindrom se distinge prin : aplazie vaginală, deseori completă ; aplazie uterină. Se păstrează doar cele două coarne, dar ele sînt obliterate ; trompele și ovarele au aspect normal — gonadele sînt funcționale ; anomalii renale, uneori și somatice. Caracterele sexuale secundare sînt normale.

Frecvența sindromului este necunoscută, dar pare să fie foarte mică. Etiologia este, de asemenea, incertă.

Scanned with OKEN Scanner

S-au cercetat citogenetic cîteva zeci de cazuri. Cu puține excepții ele au cariotip normal. Cazurile cu anomalii cromozomiale n-au însă sindromul Rokitansky în forma sa clasică (Linquette și colab., 1968).

Concentrația familială este excepțional de rară. De aceea riscul recurenței este cu totul neglijabil, probabil nu mai mare de 2%.

Sindromul Stein-Leventhal

Se crede că sindromul Stein-Leventhal constituie o entitate — deși nu rareori s-a sugerat că el reprezintă mai multe entități sau, altă ipoteză, că este doar o etapă a unei tulburări în plină evoluție (Cooper și colab., 1968).

Frecvența sindromului este necunoscută.

Originea lui familială este susținută de cîteva date. S-a raportat un cuplu monozigotic concordant și s-au publicat mai multe cazuri familiale (vezi Borghi și colab., 1972). De cele mai multe ori sînt afectate două sau mai multe surori. Există însă și familii în care tulburarea pare să se fi transmis de la mamă la fiică.

Ca în toate tulburările gonadale s-au efectuat și în sindromul Stein-Leventhal numeroase investigații citogenetice. Deși s-au descris uneori bolnave cu mozaicuri : 45, X/46, XX/47, XXX sau 46, XX/47, XXX, imensa majoritate a femeilor afectate au cariotip normal. Se pare, astfel, că nu există o relație certă între aberațiile cromozomiale și fenomenele clinice.

Se crede că sindromul ar fi condiționat genetic. Nu se știe însă dacă este condiționat de o singură mutație sau poligenic.

Prima ipoteză este susținută cu cele mai multe argumente de Cooper și colab., (1968). Ei au studiat mamele și surorile unei mari serii de femei afectate și au constatat că deși nici una dintre mame nu avea ovare polichistice, mai multe prezentau semne clinice sugestive sau numai hirsutism. Printre surori frecvența afectaților se apropia de 50%. Pe baza acestor fapte presupun că sindromul ar fi condiționat de o mutație dominantă. Nu se poate face însă, după părerea lor, o diferențiere clară între transmiterea dominantă autosomală și transmiterea dominantă legată de sex. Dacă această ipoteză se va dovedi corectă, atunci riscul recurenței este 50%.

Cu toate acestea, ipoteza lui este criticabilă. În lipsa altei explicații se pare că sindromul este condiționat poligenic (Moncada-Lorenzo, 1970). În asemenea circumstanțe riscul scade considerabil și nu depășește, presupunem 5—10%.

Scanned with OKEN Scanner

XVIII

CANCERUL

Este bine ştiut că frecvenţa tumorilor maligne variază deseori de la o regiune geografică la alta şi chiar în cadrul aceleiaşi regiuni de la o populaţie la alta. Aceste fapte sugerează că apariţia cancerului este condiţionată în primul rînd mezologic. Altfel ar fi greu de explicat de ce în cîteva populaţii unele forme ating frecvenţe neobişnuit de mari. De pildă, frecvenţa relativă a cancerului de vezică în Uganda este 8,5%. Alte cîteva exemple vor ilustra aceeaşi afirmaţie. Cancerul de esofag atinge cele mai mari frecvenţe în Africa de sud, Rodezia şi Kenia şi cele mai mici în celelalte ţări africane. Apoi cel mai mare risc de a dezvolta cancer de stomac şi de tract biliar îl au unele populaţii africane şi asiatice (Dunham şi Bailar, 1968).

În general, în ţările dezvoltate riscul unui adult de a muri de cancer este 1/5.

Relaţia dintre ereditate şi cancer este, cu puţine excepţii, obscură. Se admite că apariţia cancerului implică o anumită participare genetică, dar această prezenţă este, de obicei, greu de demonstrat.

Studiul gemenilor a sugerat că rolul eredităţii este neglijabil. Chiar atunci cînd concordanţa era mai mare printre monozigoţi, concluziile au fost primite cu rezerve, deoarece atît selecţia materialului cît şi metoda folosită erau criticabile.

Harvald şi Hauge (1963) într-o lucrare de mari proporţii, 1038 de cazuri, au ajuns la concluzia că rata de concordanţă este la fel de mare şi la monozigoţi şi la dizigoţi. Frecvenţa cancerului la cei doi membri ai cuplului este la fel de mare ca şi frecvenţa găsită printre fraţii sau surorile obişnuite.

Se pare totuşi că ereditatea ar influenţa tipul de tumoră, localizarea şi momentul apariţiei (Keith-Brown, 1970).

Scanned with OKEN Scanner

Şi totuşi, ereditatea intervine evident într-o grupă bine definită de cancer şi anume în anumite boli ereditare cu tendinţă marcată la malignizări.

Aceste boli se transmit dominant sau recesiv. Numărul lor nu este foarte mare.

Tabelul 73

Boli în care riscul malignizării este mare
(după Lynch şi Krush, 1971)

Tulburări dominante autozomale
Polipoza de colon familială ;
Sindromul Gardner ;
Exostoza ereditară ;
Feocromocitomul ;
Adenomatoza poliendocrină ereditară ;
Carcinomul medularei tiroidiene, cu producţie de amiloid şi feocromocitom ;
Melanoamele cutanate maligne ;
Sindromul Peutz-Jeghers ;
Tiloza ;
Neurofibromatoza Recklinghausen ;
Boala lui Hippel-Lindau ;
Scleroza tuberoasă.
Riscul malignizării este mare şi în cîteva boli recesive :
Xeroderma pigmentară ;
Sindromul Bloom ;
Anemia aplastică Fanconi ;
Sindromul Chediak-Higashi ;
Albinismul ;
Sindromul Louis-Bar (ataxia-telagiectanzia).

La această listă pot fi adăugate cîteva forme de cancer, care apar rareori familial, şi care, în asemenea cazuri, tind să se transmită mendelian. De pildă, melanomul intraocular, cînd are caracter familial se transmite dominant autozomal (Lynch şi colab., 1968).

La fel se transmite retinoblastoma şi carcinoma celulelor bazale. Tumorile corpusculului carotidian au rareori caracter familial în 3% dintre cazuri. Ca şi în cazurile precedente, forma familială se transmite dominant autozomal.

În aceste cazuri nu s-a moştenit cancerul, ci o tulburare ereditară care se malignizează. Riscul cancerizării variază de la o tulburare la alta.

Scanned with OKEN Scanner

În polipoza de colon familială și în sindromul Gardner — polipoză adenomatoasă a colonului, tumori osoase și tumori ale țesutului moale, riscul malignizării este de 100%. S-a stabilit de mult că toți polipii vor degenera așa încît la 50 de ani toți bolnavii cu polipoză de colon familială vor avea cancer. De multe ori, cancerul este descoperit în jurul vîrstei de 30 de ani. În sindromul Gardner malignizarea poate să aibă loc chiar la 15—16 ani.

Ca atare, orice bolnav cu una dintre aceste boli va fi considerat un potențial canceros și urmărit periodic.

În neurofibromatoză, sarcoamele apar la 8—20% dintre bolnavi. După cum sublinia Lynch și Krush (1971), riscul este mare chiar în cazul în care manifestările fenotipice se limitează doar la cîteva pete pigmentare de culoarea „cafelei cu lapte". Dar nu pare să existe însă nici o asociere între intensitatea stigmatelor de neurofibromatoză și cancer.

În sindromul Bourneville, caracterizat prin adenoame sebacee, epilepsie și înapoiere mentală, riscul apariției glioamelor este de 1—3% ; majoritatea sînt însă benigne.

În tiloză-cheratoza palmară și plantară — în unele familii apare surprinzător de frecvent un cancer al esofagului. În cîteva dintre ele riscul rudelor era de 95%. De aceea, s-a considerat că în cazul în care într-o familie cu cheratoză au apărut cazuri de cancer esofagian toți indizivii cu tiloză au un risc extrem de mare de a face aceeași formă de tumoră, și, ca atare, că trebuie examinați sistematic, îndeosebi după vîrsta de 40 de ani (Howel-Evans și colab., 1958). Cancerul esofagian izolat nu are însă caracter familial.

Bolile recesive cu risc mare de cancerizare sînt relativ rare, sau chiar foarte rare.

Xeroderma pigmentară este considerată ca o tulburare precanceroasă a pielii (Lynch și colab., 1967). Așa cum remarca Lynch (1969) leziunile cutanate seamănă uneori cu radiodermitele. Bolnavii cu această tulburare au o sensibilitate deosebită față de razele solare. Riscul malignizării este de 1—3%.

Albinismul este o eroare înnăscută de metabolism, condiționată de mai multe mutații independente. Cele mai multe cazuri se transmit recesiv autozomal. Cea mai frecventă tumoare întîlnită la acești bolnavi este carcinoma celulelor scuamoase.

Ataxia — telangiectazia — sindromul Louis-Bar se distinge prin : hipotrofie staturală, înapoiere mentală, ataxie cerebelară,

Scanned with OKEN Scanner

telangiectazie oculo-cutană și o tendință marcată la infecții ale căilor respiratorii superioare.

Această tulburare se asociază frecvent cu tumori maligne — limfosarcoame îndeosebi.

Cancerul de sîn

Această formă de cancer ocupă un loc special pe lista cancerelor umane. După datele lui Moore și colab., (1967), 5—6% dintre femeile din Statele Unite vor avea cancer de sîn. În alte părți ale lumii frecvența este mai mare sau mai mică. În fața unei asemenea frecvențe este greu de precizat dacă există sau nu și un factor ereditar.

Tot ce se poate spune este că în unele familii frecvența este mai mare decît în restul populației. În cazul în care tulburarea are caracter familial, apare la o vîrstă mai tînără: 45—50 ani, decît în cazurile în care are caracter sporadic: 65 de ani (Close și Maximov, 1965). S-au mai raportat familii în care mamele au avut cancer de sîn, iar copiii lor, alte tipuri de neoplasm. Analizînd toate datele cunoscute s-a ajuns la ipoteza că în cancerul de sîn există o componentă ereditară importantă. Tendința la cancer nu se transmite însă mendeleean.

Fetele femeilor cu cancer de sîn au de 4,6 ori mai multe șanse de a face același tip de cancer decît o femeie a cărei mamă n-a avut o tumoră mamară. După Tokuhata (1969) urmașele femeilor cu cancer de sîn fac de 4 ori mai frecvent cancer ale țesutului limfopoetic.

El ajunge la concluzia că fetele născute din mame care au făcut cancer de sîn constituie o populație cu risc mare. Riscul de a face cancer este de 2% la vîrstele tinere și crește apoi la 4%. Nu se știe care este riscul femeilor în vîrstă. În orice caz, în măsura în care aceste date sînt reale, femeile cu risc mare ar trebui investigate periodic clinic și hormonal (Milcu și colab., 1973).

Retinoblastoma

Marea majoritate a cazurilor sînt sporadice: 90%. Dintre acestea cea mai mare parte sînt unilaterale.

După toate probabilitățile toate cazurile sînt expresia unei mutații cu transmitere dominantă și cu penetranță variabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Așa s-ar explica de ce părinții cu tumori unilaterale au uneori copii cu tumori bilaterale sau de ce după nașterea unui copil cu o tumoare bilaterală se naște unul cu o tumoare unilaterală

Riscul recurenței este relativ mic în cazurile sporadice. Riscul pentru copilul unui părinte cu tumoră unilaterală este 1/20. Riscul este același și pentru fratele unui afectat. Un risc de 5% poate fi acceptat.

În cazul în care tumora este bilaterală, riscul recurenței este 2/5, cînd unul dintre părinți este afectat și 1/10 cînd unul dintre frați sau una dintre surori este afectată.

Degenerarea gonadelor disgenetice

Disgeneziile gonadale sînt frecvente. Cu rare excepții toți indivizii cu anomalii ale cromozomilor de sex, purtători ai sindromului Turner, Klinefelter, au gonade anormale. Se cunosc de asemenea numeroase intersexualități condiționate de o mutație genecă.

În aceste cazuri riscul malignizării pare să fie, uneori este adevărat, mai mare decît în restul populației.

Milcu, Maximilian și Ionescu au revăzut acest capitol în 1968. După informațiile sumarizate de ei, tumorile testiculare sînt rare : 0,7% din totalul cancerelor masculine. Aproape 10% dintre ele s-au dezvoltat din testicule disgenetice. De asemenea există un risc important de malignizare și pentru testiculele ectopice (6%) și mai ales pentru testiculele coborîte chirurgical (7—8%).

Riscul malignizării este important pentru persoanele cu pseudohermafroditism masculin în sens larg. Cel mai mare risc, ceva mai mare de 10%, îl au „femeile“ cu testicul feminizant. Avînd în vedere că acest sindrom nu este foarte rar, purtătorii trebuie permanent supravegheați.

În pseudohermafroditismele feminine riscul malignizării este substanțial mai mic. La fel de mic este în sindromul Turner și în sindronul Klinefelter.

În general, gonadele disgenetice tind să degenereze și acest fapt nu trebuie neglijat.

Leucemia

Există cinci grupe de persoane care prezintă un risc extrem de mare de a face leucemie, într-un timp relativ scurt. Riscul este de 1 la 100 sau chiar mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Aşa cum remarca Miller (1967) aceste persoane au „caracteristici genetice sau citogenetice comune, ereditare sau cîştigate".

1 *Gemenii monozigoţi.* S-a arătat că în cazul în care un monozigot are leucemie riscul ca şi celălalt să facă leucemie după cîteva săptămîni, sau luni, este excepţional de mare : 1/5. Riscul este absent în cazul în care gemenii sînt dizigoţi (Mac Mahon şi Levy, (1964). Această concluzie a fost infirmată ulterior, dar Miller, pe baza unor observaţii proprii crede că concluzia lui Mac Mahon şi Levy nu poate fi neglijată.

2 *Tendinţa ereditară la rupturi cromozomiale.* În acest grup intră bolnavii cu anemie Fanconi şi sindrom Bloom. Cele două sindroame sînt însă extrem de rare.

3. *Rupturi cromozomiale cîştigate.* Cîteva cercetări efectuate printre persoanele iradiate accidental sau medical, supravieţuitorii bombardamentelor atomice de la Hiroshima şi Nagasaki, bolnavii cu spondilită anchilozantă, iradiaţii terapeutice, au arătat că iradierea parţială sau generală măreşte substanţial riscul apariţiei cancerului. Apariţia leucemiei a fost atribuită rupturilor cromozomiale radioinduse. Pornind de la această premiză s-a presupus că orice persoană expusă unor agenţi care produc rupturi cromozomiale poate face cancer.

4. *Extracromozomi.* Copiii cu sindrom Down fac de 20 de ori mai frecvent leucemie decît copiii citogenetic normali. Aceiaşi copii au relativ frecvent tumori ale sistemului nervos central. Şi persoanele cu alte tipuri de anenploidii par să aibă un risc ceva mai mare de a face cancer decît populaţia generală.

5. *Fraţii copiilor cu leucemie.* Se pare că fraţii copiilor cu leucemie au de 4 ori mai multe riscuri decît populaţia generală. Deseori este vorba de copii cu una dintre tulburările ereditare menţionate în tabelul lui Lynch.

Miller recomanda ca toate rudele apropiate ale copiilor cu leucemie să fie investigate citogenetic. Prezenţa anomaliilor cromozomiale permite o mai bună apreciere a riscului.

Riscul leucemiei diferă de la o grupă la alta. Tabelul care urmează sumarizează riscul aproximativ şi timpul cînd apare leucemia (după Miller, 1967).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 74

Grupul persoanelor care au un risc mai mare decît populația generală de a face leucemie (după Miller, 1967)

Grup	Risc aproximativ	Timp
Gemeni identici	1/5	săptămîni și luni
Bolovani cu policitemia vera iradiați	1/6	10—15 ani
Sindrom Bloom	1/8	30 de ani
Supraviețuitori de la Hiroshima	1/60	12 ani
Sindrom Down	1/95	10 ani
Bolnavi cu spondilită ankilozantă iradiați terapeutic	1/270	15 ani
Frații copiilor leucemici	1/720	10 ani
Copii din SUA 15 ani	1/2 880	10 ani

Datele prezentate au valoare inegală. Din punct de vedere practic se impune concluzia că în cazul în care există riscul evident al malignizării, ca în polipoza de colon familială, de pildă, măsurile profilactice au o valoare deosebită. Dukes (1958) recomandă cu insistență ca toți purtătorii de polipoză să fie operați preventiv, chiar dacă intervenția chirurgicală este mutilantă. În xeroderma pigmentară se vor lua toate măsurile posibile pentru a evita expunerea la soare.

Cu excepțiile menționate mai înainte în tabelul lui Lynch, nu există nici o dovadă că tumorile maligne au caracter familial. Chiar cînd apar asemenea cazuri, ele ar putea fi întîmplătoare. Așadar în marea majoritate a cazurilor, rudele bolnavilor cu cancer trebuie liniștite. Riscul de a face și ele însăși cancer nu este mai mare decît în restul populației, deși este dureros de mare (15%).

Scanned with OKEN Scanner

XIX

RADIAȚIILE IONIZANTE

Radiațiile ionizante au, în condiții experimentale, efecte mutagene și teratogene certe. Problemele încep în momentul în care trebuie stabilite aceleași efecte la om și mai ales, în momentul în care unul dintre părinți a fost iradiat înainte de fecundație sau, evident, atunci cînd mama a fost iradiată în timpul sarcinii.

Pentru a putea aprecia complexitatea problemei sînt necesare cîteva noțiuni prealabile.

Se disting două feluri de radiații:

1. Radiații indirect ionizante:

a) radiațiile electromagnetice, printre care și razele X și γ;

b) neutronii, particule grele.

2. Radiații direct ionizante, formate din particule care, spre deosebire de cele anterioare, au încărcătură electrică:

a) particule ușoare — electroni;

b) particule grele — protoni, deutoni, particule α.

Toate radiațiile sînt penetrante. Puterea lor de penetrație variază de la o radiație la alta: mare, razele γ; mijlocie, razele X sau slabe, așa cum sînt razele ultraviolete.

Surse de iradiere

Pînă la descoperirea radiațiilor artificiale, omul a fost permanent supus iradierilor naturale. În mediul înconjurător se găsesc radiații cosmice, precum și radio-elemente în sol, aer, ape, plante, animale.

Această iradiere este foarte mică. În medie un organism primește în fiecare an 125 mrem (1/1 000 dintr-un rem). Doza variază însă de la o regiune la alta. S-a observat apoi că doza crește odată cu altitudinea.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai importante surse sînt, însă, cele artificiale şi în mod cu totul special cele folosite în medicina modernă în scop diagnostic sau terapeutic. Se adaugă apoi, radioactivitatea rezultată din exploziile nucleare efectuate în atmosferă.

Mai puţin importante sînt radiaţiile emise de aparatele de televiziune sau cadranele luminoase ale ceasurilor.

Din punct de vedere genetic sînt importante numai dozele primite de gonade.

În medie, în ţările dezvoltate, doza medie anuală individuală este de aproximativ 138 mrem. În cursul unei generaţii, 30 de ani, doza este de aproximativ 4,14 rem.

Tabelul 75

Doza medie aproximativă de radiaţii ionizante pe care o primesc gonadele

Sursa de iradiere	Doza medie anuală mrem	Doza medie în 30 de ani rem
Naturale :		
Radiaţii cosmice ;	30	0,90
Radiaţii gamma externe ;	50	1,50
Radiaţii gamma interne.	20	0,60
Artificiale :		
Investigaţii medicale ;	35	1,05
Căderi radioactive ;	1	0,03
Ocupaţionale, diverse.	2	0,06
Total	138	14,4

Bineînţeles, unii indivizi primesc doze mult mai mari, fie în cursul investigaţiilor medicale, fie ocupaţional-radiologic etc,. iar alţii mult mai puţin.

Efectele radiaţiilor sînt bine cunoscute. Noi vom contura numai efectele mutagene.

Mutaţii genice

Un număr impresionant de date demonstrează, dincolo de orice dubii, că radiaţiile ionizante induc în condiţii experimentale un mare număr de mutaţii genice. (vezi Milcu şi col. 1970).

Scanned with OKEN Scanner

Mutațiile radioinduse sînt cu totul asemănătoare mutațiilor spontane, se transmit fie dominant fie recesiv, au efecte variate, uneori letale, alteori abia perceptibile și, este sigur, că multe nu se manifestă fenotipic. Un număr relativ mare de mutații duc la sterilitatea purtătorilor. Iată numai cîteva date. La șoarece după 400 R frecvența mutațiilor variază între 2,5 și $7{,}7 \times 10^{-7}$ per locus per roentgen. Frecvența mutațiilor este influențată de mai mulți factori. Astfel, iradierea cronică antrenează numai 1/3—1/4 din numărul de mutații generat de aceeași doză administrată acut. Apoi intervine fracționarea dozei. O doză de 400 R administrată în 8 fracții a 50 R, fiecare induce mai puține mutații decît aceeași doză administrată nefracționat. Un rol deosebit de important îl are intervalul dintre iradiere și concepție. Frecvența mutațiilor este mai mare printre puii concepuți în primele săptămîni, decît după aceea.

Pornind de la aceste concluzii s-a presupus că la om, rata de mutație după 80—160 R ar fi de 3,2—6,4 la 100 de gameți. Dintre acestea, aproximativ 10% sînt dominante. Dar această extrapolare este corectă numai dacă celulele germinale umane sînt la fel de sensibile ca cele ale șoarecelui. Or se pare că nu este așa. Oocitele umane sînt mult mai rezistente decît cele de șoarece (Baker-Neal, 1968).

Datele cunoscute la om sînt însă mult mai puțin convingătoare. De pildă, cercetările efectuate printre copiii născuți din părinți iradiați în Japonia, la Hiroshima și Nagasaki, n-au reușit să pună în evidență un număr mai mare de tulburări ereditare decît în restul populației (Neel, 1967). Explicația ar putea să o aducă faptul că dozele primite nu erau atît de mari ca cele utilizate în genetica experimentală.

Primele cercetări efectuate în aceeași populație au sugerat apariția unor mutații letale pe cromozomul de sex X. Existența lor ar fi explicat ușoara modificare a raportului dintre numărul de nou-născuți băieți și de nou-născuți fete. Ulterior, însă a dispărut și acest fenomen (Schull-Neel-Hashizume, 1966). După Neel ar putea fi avansată o dublă ipoteză, sau fenomenul n-a existat de la început sau a dispărut mai tîrziu. Totuși alte cercetări au arătat că după iradierea tatălui crește numărul de băieți, iar după iradierea mamei scade numărul de băieți.

Problema rămîne deschisă. Aceasta nu înseamnă însă că radiațiile nu au efecte mutagene. Omul nu poate constitui o excepție în lumea vie. Concluziile acestor cercetări sugerează doar că nu avem o metodă eficientă pentru descoperirea lor. Nu trebuie

Scanned with OKEN Scanner

uitat apoi că cele mai multe mutații sînt recesive și ca atare că nu se vor manifesta în prima generație.

Efectul mutagen al izotopilor radioactivi este puțin cunoscut. Sobels (1969) a încercat să lămurească rolul mutagen al iodului radioactiv 131. Iodul 131 este utilizat în tratamentul cancerului tiroidian. Deoarece o parte dintre bolnavi sînt în plină perioadă reproductivă, tratamentul cu iod radioactiv ar putea fi vinovat de nașterea unor copii anormali. Analizînd datele cercetărilor experimentale, el ajunge la concluzia că iodul radioactiv mărește foarte puțin riscul nașterii unui copil anormal.

Anomalii cromozomiale

Este o certitudine că radiațiile ionizante antrenează un număr mai mult sau mai puțin important de anomalii cromozomiale. Aberații cromozomiale au fost descrise la peroane iradiate în scop diagnostic sau terapeutic, inclusiv cu izotopi, iod radioactiv și fosfor radioactiv și la persoanele expuse profesional, radiologi, la personalul care manipulează radium, la muncitorii care pictau odinioară firme sau cadrane luminoase cu substanțe care conțineau radium și mesotorium (Mouriquand și colab., 1970).

Numeroase anomalii cromozomiale au fost descrise la persoanele iradiate accidental, la victimele bombardamentelor atomice de la Hiroschima și Nagasaki, precum și la indivizii care au fost expuși unor căderi radioactive (în urma exploziilor atomice în aer).

Înainte de a discuta semnificația acestor aberații trebuie reamintit că anomalii cromozomiale similare celor radio-induse au fost observate după cîteva infecții virotice, rujeolă — inconstant — varicelă, rubeolă, precum și în cîteva sindroame ereditare, sindromul Bloom, anemia Fanconi, anemia aplastică constituțională și ataxietelangiectazie și după administrarea unor substanțe antimitotice sau antimetabolice.

S-a discutat foarte mult despre relația dintre doza de radiații și frecvența anomaliilor cromozomiale. Se pare că există o relație directă între dozele mici de raze X și γ și numărul anomaliilor cromozomiale. De asemeni există o relație lineară între doza de neutroni și răspuns.

Se pare că anomaliile cromozomiale apar la persoanele care au primit 12 R sau chiar ceva mai puțin. Cele mai multe dintre aberațiile cromozomiale generate de radiațiile ionizante sînt eliminate progresiv. Multe aberații cromozomiale sînt reparate rapid.

Scanned with OKEN Scanner

Apoi, unele celule mor. Prin acest mecanism complex, frecvența aberațiilor cromozomiale scade. Anumite anomalii cromozomiale persistă însă foarte mult timp, uneori 20 sau chiar 30 de ani, așa cum s-a observat după radiumterapie, în cancerul de col uterin și după radioterapie, în spondiloze. Unii dintre supraviețuitorii bombardamentelor atomice prezintă și acum variate aberații cromozomiale.

Consecințele iradierilor sînt mai mult sau mai puțin clare. Se știe că persoanele iradiate cronic sau terapeutic cu doze mari au mai multe riscuri de a face cancer decît peroanele neiradiate. Nu se știe însă cu suficientă certitudine care sînt riscurile genetice. În mod normal aberațiile cromozomiale apar la fel de ușor și în celulele germinale și în celulele somatice. La șoarece, după iradiere acută, are loc o creștere a frecvenței gameților fără cromozomi de sex. La om se presupune după 80—160 R, 1% dintre gameți n-ar avea nici un cromozom de sex. Se adaugă și aberațiile numerice autozomale. Aceste date au o valoare orientativă.

Cercetările la om sînt destul de puține și contradictorii. De cele mai multe ori s-a studiat asocierea dintre iradierea mamei și riscul de a naște un copil cu trizomie 21. Selecționarea sindromului Down a fost impusă de frecvența tulburării și de posibilitatea de a pune diagnosticul curînd după naștere. Pînă în 1971 s-au făcut cel puțin 9 asemenea investigații. În 5, rezultatele au fost negative, iar în 4 au fost pozitive, indiferent dacă studiul a fost prospectiv sau retrospectiv. Analizînd datele cunoscute, se poate spune că radiațiile ar avea un rol oarecare în etiologia sindromului Down, dar acest rol rămîne nesigur. Apoi nu se poate exclude posibilitatea ca sindromul Down să fi fost favorizat, cel puțin în unele cazuri, de alți factori: vîrsta mamei, anticorpi, virusuri etc. (Wald, 1970; Uchida, 1971).

Efecte teratogene

Radiațiile ionizante pot tulbura profund dezvoltarea embrionară. Efectele lor depind de mai mulți factori, printre care cei mai importanți sînt doza și gradul de dezvoltare al embrionului. Aproape toate informațiile de care dispunem sînt rezultatul cercetărilor experimentale.

Iradierea înainte de implantare sau ucide oul sau nu are nici un fel de consecințe negative. Rata de mortalitate este însă foarte mare. În perioada următoare, a organogenezei, iradierile cu doze mai mari de 100 R măresc considerabil frecvența mal-

Scanned with OKEN Scanner

formațiilor și rata mortalității neonatale. Perioada de maximă sensibilitate este totuși relativ scurtă. După terminarea organogenezei, consecințele radiațiilor sînt, așa cum era și de așteptat, mult mai puțin grave. De cele mai multe ori, iradierile antrenează numai tulburări funcționale.

Acestea sînt datele experimentale și după toate probabilitățile, ele pot fi extrapolate la toate mamiferele.

La om s-au făcut mai puține cercetări. Unul dintre cele mai importante studii efectuate la sfîrșitul deceniului al treilea demonstra că iradierea embrionului este responsabilă de apariția unui mare procent de malformații congenitale (Goldstein-Murphy, 1929). În cazurile studiate de ei mamele au fost iradiate cu radium și roentgen în doze mai mari de 30 R.

Cele mai tragice confirmări ale efectelor teratogene ale radiațiilor ionizante le-au adus bombardamentele atomice din Japonia. Embrionii iradiați s-au dezvoltat anormal sau au fost eliminați. Cea mai frecventă malformație era microcefalia. Mulți copii erau întîrziați mental. Doza primită era însă foarte mare, de 100 R, pentru mamele care se găseau la mai puțin de 2 km de hipocentru. Copiii născuți din mame care se găseau mai departe de hipocentru și care au primit doze mai mici au prezentat un procent mai mic de malformații. Mortalitatea era și ea mai mare în primul grup decît în cel de-al doilea.

Efecte abortive

Observații mai vechi și mai noi au sugerat că mamele iradiate au mai multe avorturi spontane decît mamele neiradiate. Eliminarea embrionului poate fi consecința unor aberații cromozomiale sau a unor mutații genice letale (Freire Maia, 1970).

Modificări citogenetice la copii iradiați in utero

Foarte rar, mama poate fi iradiată, terapeutic, în cursul primelor luni de sarcină. Cu toate precauțiile posibile va fi iradiat și embrionul sau fetusul.

La copii iradiați în cursul vieții intrauterine s-au descris numeroase aberații cromozomiale. Viitorul acestor copii este necunoscut. Există însă suficient de multe date care arată că un procent relativ mare dintre copiii iradiați in utero fac leucemie. Este adevărat că nu toate cercetările au confirmat această concluzie, dar riscul nu poate fi ignorat.

Scanned with OKEN Scanner

Concluzii

Toţi geneticienii sînt de acord că nici o iradiere nu este inofensivă, deoarece nu pare să existe un prag sub care radiaţiile ionizante nu au efecte negative.

Această concluzie impune atitudinea medicală. Nimeni nu cere să se renunţe la explorările radiologice, dar toţi geneticienii cer ca orice iradiere să fie bine justificată.

Cele mai multe dintre mutaţiile radio-induse sînt recesive şi ca atare se vor manifesta peste cîteva generaţii, cînd prin jocul întîmplării se vor găsi în stare homozigotă. De aceea, fiecare medic care recomandă o investigare radiologică să se gîndească întotdeauna la această eventuală consecinţă.

În practică se întîlnesc două situaţii :

— unul sau ambii părinţi au fost iradiaţi terapeutic înainte de începerea sarcinii ;

— mama a fost iradiată accidental în primele trei luni de sarcină.

Prima eventualitate nu pune probleme deosebite. Părinţii vor fi sfătuiţi să aibă copii. Riscul de a avea un copil anormal nu pare să fie semnificativ mai mare decît al părinţilor neiradiaţi. Dar, aceasta nu înseamnă că nu există, înseamnă doar că riscul este acceptabil. În orice caz, este preferabil ca momentul concepţiei să aibă loc după cel puţin 12—18 luni de la iradiere.

Mult mai complexă este situaţia următoare. În mod normal o mamă nu trebuie iradiată şi nici un radiolog nu are voie să iradieze o femeie fără avizul prealabil al ginecologului. În caz de sarcină, orice iradiere a embrionului este interzisă.

Şi totuşi, uneori, embrionul este iradiat în cursul unor investigaţii radiologice ale mamei.

Este greu de spus care este cea mai bună atitudine. Nu există nici o cercetare suficient de largă care să fi stabilit care sînt consecinţele acestor accidente. Observaţiile disparate sînt discordante. Este adevărat însă că femelele însărcinate iradiate au născut pui malformaţi. De aceea, din prudenţă, mai ales dacă mama vrea, se poate întrerupe sarcina. Repetăm, însă, aceasta nu este o conduită obligatorie. Pentru mamele iradiate profesional cu doze mici nu există un risc suplimentar. Ele vor fi sfătuite să aibă copii fără nici o teamă.

Scanned with OKEN Scanner

XX

METODE MATEMATICE UTILIZATE ÎN APRECIEREA RISCULUI GENETIC

Calcularea precisă a riscului recurenței unei tulburări date este necesară atît pacientului care solicită aceasta dar și clinicianului. Dintre cei care solicită sfatul genetic fac parte persoanele afectate care vor să afle riscul de reapariție a bolii în generația următoare, persoane indemne dar cu o afecțiune ereditară în ascendență, sau, persoane indemne, fără boli ereditare în istoria familiei lor dar cu un frate sau un copil afectat. Cunoscînd foarte bine modul de transmitere al afecțiunii, frecvența genei patologice în populație, rata mutațiilor spontane, este posibilă elaborarea unui prognostic.

O afecțiune dominant autosomală se transmite la 1/2 din descendenți, o alta recesivă la 1/4. Dar de cele mai multe ori riscul genetic este greu de apreciat, deoarece multe afecțiuni ereditare au penetranță incompletă, neregulată, sau limitată de sex, sau cu debut la vîrste diferite. De asemenea, informațiile cu privire la familia consultandului pot fi reduse sau complet absente.

În aceste cazuri sîntem obligați să recurgem la metodele matematice de calculare a probabilității. Dintre acestea, cea mai curent utilizată este teorema lui Bayes. Thomas Bayes, matematician englez, (1702—1761) a elaborat formula de calcul a unei probabilități, oricare dintr-o serie de evenimente alternative, utilizînd ca probe unele consecințe observate ale acestor evenimente. Domeniile în care se aplică teorema lui Bayes sînt numeroase și foarte variate. Dintre ele fac parte și medicina clinică și genetica medicală. De exemplu, în medicină avem mai multe diagnostice diferențiale alternative d_1, $d_2 \ldots d_n$, fiecare cu probabilitatea de a fi corect de P_1, $P_2 \ldots P_n$ respectiv. Presupunem că semnele de boală observate în fiecare din condițiile d_1, $d_2 \ldots d_n$ au probabilitatea C_1, $C_2 \ldots C_n$. Din aceste date se

calculează probabilitatea posterioară (sau relativă) P'_1, $P'_2 \ldots P'_n$ prin intermediul formulei lui Bayes, astfel:

Probabilitate	În cazul		
	d_1	d_2	d_n
Probabilitate anterioară	P_1	P_2	P_n
Probabilitate condiţională	C_1	C_2	C_n
Probabilitate unită	P_1C_1	P_2C_2	P_nC_n
	P_1C_1	P_2C_2	P_nC_n
Probabilitate posterioară	$\frac{P_1C_1}{P_1C_1+P_2C_2+\ldots P_nC_n}$	$\frac{P_1C_1}{P_1C_1+P_2C_2+\ldots P_nC_n}$	$\frac{P_1C_1}{P_1C_1+P_2C_2+\ldots P_nC_2}$

Suma probabilităţilor posterioare este egală cu unitatea, deoarece ele reprezintă toate posibilităţile în situaţia dată.

În cazul aplicării teoremei lui Bayes în sfaturile genetice este necesară precizarea cîtorva noţiuni obligatorii:

Consultandul este persoana pentru care se solicită sfatul genetic. De exemplu, o mamă cu un frate hemofilic vrea să ştie care este riscul fiicei ei de a avea un băiat hemofilic. În acest caz consultanda nu este mama, ci fiica, al cărui genotip trebuie explorat. Precizarea consultandului este obligatorie pentru că numai astfel se poate delimita exact ceea ce este informaţie anterioară de informaţia posterioară, ambele culese din datele furnizate de familie.

Informaţia anterioară cuprinde datele cu privire la ascendenţii consultandului cît şi la membrii colaterali ai familiei, ale căror genotipuri nu au putut fi influenţate de consultand — străbunii, fraţii, copiii fraţilor. Astfel, un nepot de frate, deşi din generaţia posterioară consultandului, deşi născut la mulţi ani după acesta, aparţine informaţiei anterioare atîta timp cît genotipul lui nu a fost influenţat de consultand.

Din informaţiile anterioare se calculează probabilitatea anterioară.

Informaţia posterioară: datele cu privire la consultand sau la unul din descendenţii săi, ale căror genotipuri au fost influenţate de consultand.

Probabilitatea condiţională: probabilitatea unei persoane de a fi afectată în funcţie de anumite condiţii: vîrstă, răspuns la teste biochimice diferite, unul sau mai mulţi copii afectaţi sau indemni.

Scanned with OKEN Scanner

Probabilitatea unită: este produsul probabilităților anterioare și condiționale, cînd cele două situații pot apare împreună, sau suma lor, cînd situațiile se exclud reciproc.

Probabilitatea posterioară sau relativă, după teorema lui Bayes și după cum am arătat de fapt anterior, este probabilitatea unită de a fi afectat (sau purtător) împărțită prin suma probabilităților unite de a fi afectat (sau purtător) și de a nu fi afectat (sau purtător).

De asemenea, unele adnotări:

q este frecvența genei mutante în populație:

p = 1 — q, deci p + q = 1;

μ = rata mutației apărută spontan în celula germinală a tatălui (sau rata mutației per cromozom per generație). Deci tatăl este indemn, însă spermatozoidul care a participat la alcătuirea oului poartă o mutație recentă;

ν = rata mutației apărută spontan în celula germinală a mamei.

Mutațiile în spermatozoid sau ovul, individual, sînt atribuite urmașului.

Riscul ca un copil să primească o nouă mutație apărută în spermatozoid sau ovul este egal cu $\mu + \nu$. În cazul în care $\mu = \nu$, riscul devine 2μ.

s = gradul selecției împotriva fenotipurilor patologice.

În timp ce mutațiile spontane (μ) tind să crească frecvența genelor patologice în populație, selecția este suma factorilor care se opun acestei creșteri. Este binecunoscut faptul că numeroși indivizi cu boli ereditare mor înainte de căsătorie sau dacă se căsătoresc sînt infertili sau au fertilitate redusă în comparație cu populația generală. În acest fel transmiterea genei patologice este limitată.

μ și s stabilesc astfel un echilibru între mutație și selecție. Relațiile dintre μ și s sînt:

— în bolile recesiv-autozomale $\mu = sx$ (x = frecvența homozigoților);

— în bolile dominant autozomale $\mu = 1/2sx$ (x = frecvența heterozigoților);

— în bolile recesive legate de sex $\mu = 1/3sx$ (x = frecvența bărbaților afectați, hemizigoți).

segregant — individ purtător al unei mutații primită de la strămoșii săi afectați.

mutant — individ purtător al unei mutații recente, apărută în celula germinală a mamei sau a tatălui. În acest caz părinții sînt indemni.

Scanned with OKEN Scanner

A. BOLILE CU TRANSMITERE RECESIVĂ AUTOZOMALĂ

Aşa cum se ştie, bolile condiţionate de mutaţii recesive se manifestă numai la homozigoţi. În mod obişnuit părinţii sînt heterozigoţi şi nu prezintă nici un fel de tulburări clinice sau manifestă numai tulburări minore. Asemenea tulburări ridică destul de multe şi destul de complexe întrebări.

Iată cîteva dintre ele, aşa cum au fost sumarizate de Klein, (1966).

1) Care este riscul reapariţiei tulburării la un viitor copil în cazul în care mai există unul sau mai mulţi copii afectaţi?

2) Care este riscul unui copil provenit dintr-un cuplu, în care unul dintre părinţi are un frate sau o soră afectată?

3) Care este riscul unui copil provenit dintr-un cuplu în care unul dintre părinţi este afectat?

4) Care este riscul reapariţiei cînd unul dintre părinţi este afectat şi există unul sau mai mulţi copii anormali?

5) Care este riscul unui copil provenit din doi părinţi afectaţi?

Fiecare posibilitate impune anumite calcule, iar uneori şi investigaţii speciale.

1) În cazul în care ambii părinţi sînt heterozigoţi, fiecare copil are un risc teoretic de 25% de a fi afectat, 50% de a fi heterozigot şi 25% de a fi homozigot normal (vezi transmiterea caracterelor mendeleene).

2) Nu rareori geneticianul este întrebat dacă fratele sau sora unui afectat pot avea copii şi care este riscul de a avea urmaşi afectaţi.

Răspunsul nu este întotdeauna simplu, iar uneori — atunci cînd nu avem suficiente date — implică un mare coeficient de nesiguranţă. Iată însă cum se calculează.

Trebuie mai întîi să ştim care este frecvenţa genei anormale în populaţie (frecvenţa heterozigoţilor). Ea se calculează după formula lui Hardy-Weinberg:

$$p^2 + 2pq + q^2$$

Conform acestei formule frecvenţa homozigoţilor pentru mucoviscidoză este de 1/1 000. Atunci frecvenţa q a genei este:

$$q = \sqrt{\frac{1}{1\,000}} = 1/32,$$

iar frecvenţa heterozigoţilor (2pq) este 1/16.

Apoi şansa ca fratele sau sora unui afectat să fie heterozigot este 2/3 (şi de 1/3 de a fi homozigot normal).

Adăugăm apoi riscul ca viitorul copil să fie homozigot normal, risc care este 25%.

Deci:

$$2/3 \times 1/16 \times 1/4 = 1/96 \text{ sau } 1{,}04\%.$$

Riscul este foarte mic şi ca atare poate fi acceptat.

3) În cazul în care unul dintre părinţi are o boală recesivă şi se căsătoreşte cu o persoană aparent indemnă, riscul depinde de frecvenţa mutaţiei în populaţie şi implicit de riscul ca partenerul să fie heterozigot.

Să luăm ca exemplu retinita pigmentară, formă recesivă.

Frecvenţa homozigoţilor anormali este 1/7 000, a genei 1/84, iar a heterozigoţilor 1/42.

Riscul pentru fiecare copil este deci:

$$1/42 \times 1/2 = 1/84.$$

Am înmulţit cu 1/2, deoarece în cazul unei uniuni între un homozigot anormal cu un heterozigot, riscul de a avea urmaşi homozigoţi anormali este 50%. Ceilalţi 50% sînt heterozigoţi.

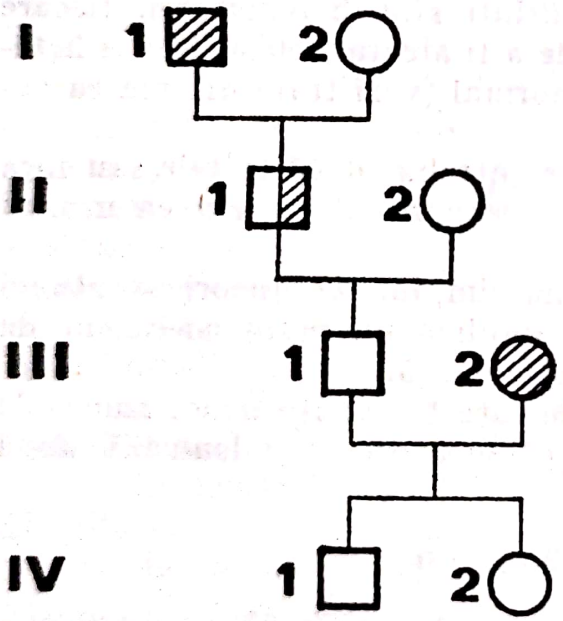


Fig. 16. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 1

4) În ipoteza că un părinte este anormal şi unul dintre copii are aceeaşi tulburare, celălalt părinte este heterozigot.

Din asemenea uniuni, aşa cum am menţionat în exemplul precedent, rezultă homozigoţi anormali şi heterozigoţi (vezi capitolul transmiterea caracterelor mendelene).

5) Ultimul caz este uneori cel mai complicat. Dacă părinţii sînt purtătorii aceleiaşi mutaţii, toţi copiii vor fi afectaţi. Să nu se uite însă că părinţii pot fi purtătorii unor mutaţii diferite cu aceleaşi manifestări fenotipice. Există mai multe mutaţii care condiţionează retinita pigmentară, surditatea, diabetul insipid etc. Alteori tulburarea unuia dintre părinţi este condiţionată mezologic. Diferenţierea este deseori foarte grea sau chiar imposibilă, mai ales în cazurile sporadice.

În situațiile în care dispunem de mai multe informații anterioare, cu privire la familia consultandului, și posterioare, cu privire la copiii săi, riscul reapariției bolii se calculează cu ajutorul teoremei lui Bayes.

Exemplul 1. Consultandul III 1 provine dintr-o familie cu albinism, tulburare cu frecvență medie de 1/20 000. Unul din bunici a fost albinotic (fig. 16). Părinții sînt normali fenotipic, dar tatăl știm sigur este că purtător. În ceea ce privește mama consultandului, presupunem că ea nu este purtătoare, deoarece frecvența genei patologice în populația generală este mică $\left(\frac{1}{141}\right)$. Deci consultandul are șansa de $\frac{1}{2}$ de a fi purtător al genei patologice. Să presupunem că acest consultand se căsătorește cu o femeie cu albinism, are 2 copii normali, și dorește să știe care este șansa unui viitor copil de a fi albinotic. Deținem astfel atît informații anterioare cît și posterioare cu privire la consultand, care se pot introduce și calcula după metoda lui Bayes.

Probabilitate	III 1 purtător (heterozigot)	III 1 normal (homozigot)
Probabilitatea anterioară	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitatea condițională	$\left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4}$	1
Probabilitatea unită	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitatea posterioară	$\frac{1}{5}$	$\frac{4}{5}$

Aceste cifre au fost astfel calculate: probabilitatea anterioară de a fi normal sau purtător este luată din datele pe care le deținem cu privire la părinții și bunicii consultandului.

Probabilitatea condițională reprezintă probabilitatea de a fi normal în acest caz special în care există doi copii normali. Desigur ea este egală cu întregul. Probabilitatea de a fi purtător în cazul în care cei doi copii sînt normali, există firește și se calculează în felul următor: dacă tatăl este purtător, fiecare din copii are șansa de $\frac{1}{2}$ de a fi purtător, deci împreună au $\left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4}$.

Probabilitatea unită şi posterioară se va calcula aşa cum am arătat mai înainte.

Din probabilitatea posterioară de $\frac{1}{5}$ a tatălui, un al treilea copil are riscul de $\frac{1}{10}$ de a fi afectat.

Dacă consultandul are mai mulţi copii neafectaţi riscul este mai mic şi continuă să scadă, fără să ajungă la 0, invers proporţional cu creşterea numărului de copii. Cu alte cuvinte, numărul copiilor neafectaţi scade probabilitatea părintelui de a fi purtător. Aceasta însă nu ne permite să afirmăm că următorul copil va fi sigur neafectat.

Exemplul 2: la 4 copii neafectaţi riscul pentru al 5-lea de a fi afectat este de numai $\frac{1}{34}$ (adică $\frac{1}{2}$ din probabilitatea posterioară a tatălui).

Probabilitate	III 1 heterozigot purtător	III 1 homozigot normal
Probabilitate anterioară	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate condiţională	$\left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{16}$	1
Probabilitate unită	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate posterioară	$\frac{1}{17}$	$\frac{16}{17}$

Calculul în situaţii în care dispunem de informaţie posterioară (numărul de copii neafectaţi ai consultandului) se mai poate face, mai simplu, utilizînd formula:

$$\frac{1}{1+2^n}$$ în care n = numărul de copii neafectaţi.

Ex.: cînd n = 4 (ca în ultimul exemplu)

$$\frac{1}{1+2^n} = \frac{1}{17} = 0{,}058824.$$

Tabelul 76

Probabilitatea de a fi purtător în funcţie de numărul copiilor sănătoşi (n) (după Murphy, 1969)

n	$\frac{1}{1+2^n}$
0	0,500000
1	0,333333
2	0,200000
3	0,111111
4	0,058824
5	0,030303
6	0,015385
7	0,007752
8	0,003891
9	0,001949
10	0,000976
15	0,000031
20	0,000001

În tabelul de mai jos s-au calculat valorile formulei în funcţie de „n".

În cazul în care unul din copii este afectat, tatăl e sigur purtător, iar şansa unui viitor copil de a fi afectat este dintre nou de $\frac{1}{2}$.

Riscul reapariţiei caracterului recesiv autosomal în familiile consanguine

Din cele discutate pînă acum s-a văzut că riscul indivizilor afectaţi sau a rudelor lor de a avea copii de asemeni afectaţi este foarte mic. Aceasta în cazul în care afectaţii se căsătoresc cu persoane neînrudite.

În cazul în care soţii au un strămoş comun, căsătoria este consanguină, iar şansa ca ambii să fie purtători ai genei patologice este mult mai mare şi de asemenea este mult mai mare riscul de a avea copii afectaţi. În calculul riscului reapariţiei unei boli recesiv autozomale se ţine seama de coeficientul de consanguinitate.

Coeficientul de consanguinitate F al unui copil rezultat dintr-un mariaj consanguin este probabilitatea acestuia de a fi homozigot la un locus dat pentru o genă specifică primită de la un strămoş comun (cu alte cuvinte probabilitatea de a primi de la fiecare din părinţi gena patologică).

$$F = A \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{(B+C)} \text{ unde}$$

A este de două ori numărul strămoşilor comuni ai părinţilor.

B — numărul etapelor de transmitere de la strămoşul comun la copil prin tatăl său.

C — numărul etapelor de transmitere de la acelaşi strămoş la copil prin mama sa.

Scanned with OKEN Scanner

Exemplul 3. În situaţia în care se căsătoresc doi veri primari (ca în fig. 17):

$$A = 2 \times 2 = 4$$
$$B = 3$$
$$C = 3$$
$$\text{deci } F = 4 \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{16}.$$

În tabelul 77 s-au calculat coeficienţii de endogamie (F) în diferite căsătorii consanguine.

Tabelul 77

Coeficienţii de consanguinitate (F) în diferite tipuri de căsătorii consanguine (după Stevenson, 1970)

Căsătorii	Coeficient de consangvinitate (F)
Părinte-copil sau frate-soră	$\frac{1}{4}$
Unchi (mătuşă) — nepoată (nepot)	$\frac{1}{8}$
Semifraţi	$\frac{1}{8}$
Veri primari rezultaţi dintr-o căsătorie de veri primari	$\frac{1}{8}$
Veri primari	$\frac{1}{16}$
Căsătorii între o femeie şi vărul primar al unuia din părinţi	$\frac{1}{32}$
Veri secundari	$\frac{1}{64}$

Exemplul 4. Revenind la exemplul de mai sus, presupunem că III 1 este afectat (fig. 18). În cazul în care se căsătoreşte cu o vară primară ne cere să calculăm care este riscul ca unul sau mai mulţi din copiii săi să fie afectaţi.

Calculul se face în felul următor: III 1 este homozigot pentru gena patologică, deci mama sa II 1 este sigur purtătoare. Sora mamei II 2 are probabilitatea de a fi purtătoare de $\frac{1}{2}$, din

care transmite jumătate fiicei ei III 2, adică $\frac{1}{2}\times\frac{1}{2}$. Din probabilitatea de $\frac{1}{4}$ calculată pentru III 2, fiul ei IV 1 va primi $\frac{1}{2}\times\frac{1}{4}$, adică $\frac{1}{8}$. De la tatăl homozigot, IV 1 va primi desigur o genă afectată. Deci probabilitatea de a fi purtător este egală cu unitatea.

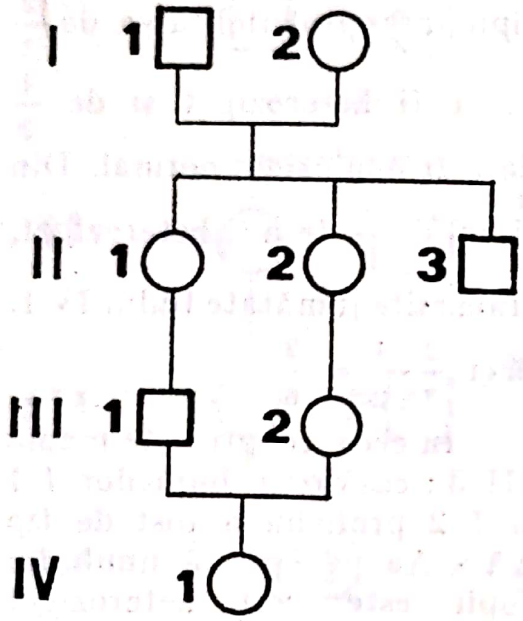


Fig. 17. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 3

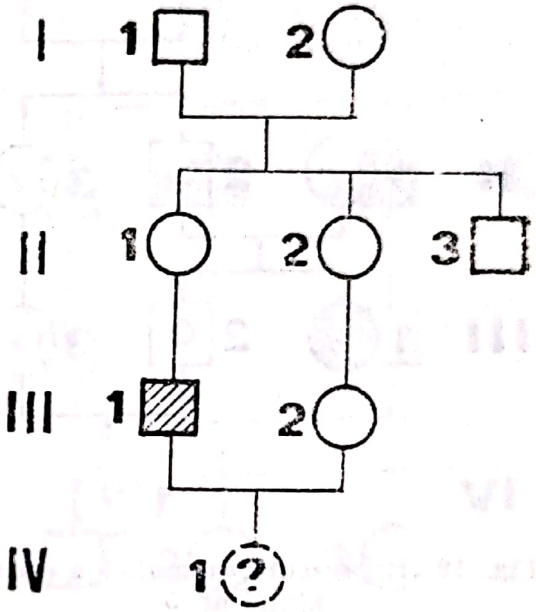


Fig. 18. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 4

$1\cdot\frac{1}{8}$ reprezintă probabilitatea finală a IV 1 de a fi afectat. Coeficientul de consangvinitate (F) calculat anterior a fost de $\frac{1}{16}$. Deci un homozigot afectat în cazul în care se căsătorește cu o vară primară are probabilitatea de 2F, de a avea un copil afectat: $\left(2\cdot\frac{1}{16}=\frac{1}{8}\right)$

Presupunem că homozigotul pentru o genă recesiv-autosomală este văr de-al doilea cu soția sa: probabilitatea de a avea unul sau mai mulți copii afectați este de asemeni egală cu 2F, adică $2\cdot\frac{1}{64}=\frac{1}{32}$.

În absența consangvinității, riscul unei persoane afectate de a avea un fiu afectat este cu mult mai mic și este egal cu $\frac{1}{2}\times$ $\times 2q = q$.

Exemplul 5. Aceeaşi familie ca în exemplul anterior cu deosebirea că fratele persoanei afectate, normal fenotipic, se căsătoreşte cu o vară primară şi doreşte să ştie care este riscul de a avea un fiu afectat (fig. 19).

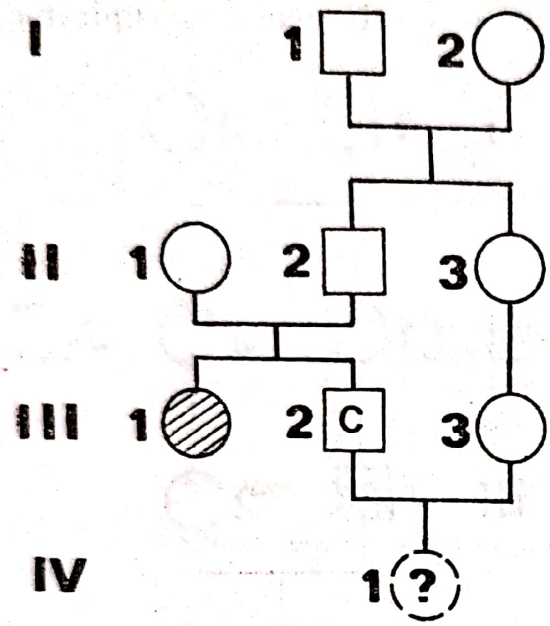


Fig. 19. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 5

În această situaţie este cert că II 1 şi II 2 sînt heterozigoţi. Deci III 2 normal fenotipic are probabilitatea de $\frac{2}{3}$ de a fi heterozigot şi de $\frac{1}{3}$ de a fi homozigot normal. Din riscul de $\frac{2}{3}$ de a fi heterozigot, transmite jumătate fiului IV 1, deci $\frac{2}{3} \cdot \frac{1}{2} = \frac{2}{6}$.

În ceea ce priveşte mama III 3: căsătoria bunicilor I 1 şi I 2 probabil a fost de tip AA × Aa pentru că unul din copii este cert heterozigot (II 2). Sora acestuia, II 3, are deci un risc de $\frac{1}{2}$ de a fi heterozigotă, iar fiica ei, III 3, de $\left(\frac{1}{2}\right)^2$. Un viitor copil al III 3 va avea deci probabilitatea de $\left(\frac{1}{2}\right)^3$ de a fi heterozigot.

Deci probabilitatea ca un viitor copil IV 1 să fie afectat este de $\frac{2}{6} \cdot \frac{1}{8} = \frac{1}{24}$ sau $\frac{2}{3}$ F. Se poate astfel generaliza că fratele sau sora unui afectat într-o căsătorie consangvină au probabilitatea de $\frac{2}{3}$ F de a avea primul copil afectat. În cazul în care III 3 nu este rudă, probabilitatea ca ambii soţi să fie heterozigoţi pentru aceeaşi genă este mult mai mică, adică $\frac{2}{3} \cdot 2q = \frac{4}{3}$ q, iar din aceasta, probabilitatea ca primul copil să fie afectat este de $\frac{1}{4} \cdot \frac{4}{3} q = \frac{1}{3} q$.

Scanned with OKEN Scanner

Exemplul 6 : Consultandul este nepotul unei afectate şi vrea să ştie care este riscul de a fi purtător, iar în cazul în care se căsătoreşte cu o vară primară, care este riscul de a avea un copil afectat (fig. 20). În această situaţie este evident că II 1 şi II 2 sînt

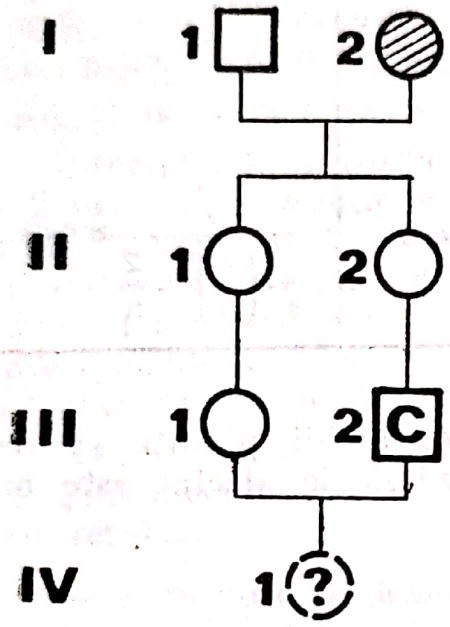


Fig. 20. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 6

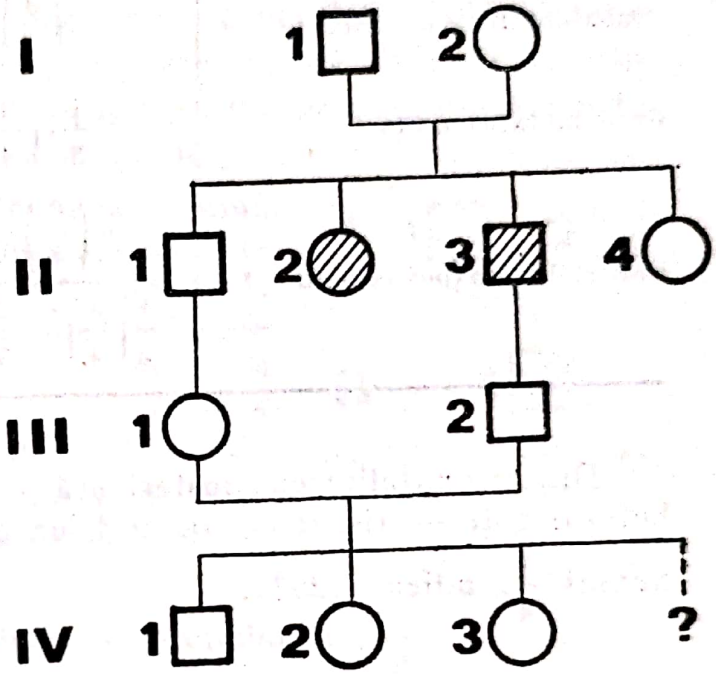


Fig. 21. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 7

heterozigoţi, deci III 1 şi III 2 au probabilitatea de $\frac{1}{2}$ de a fi heterozigoţi, din care transmit copilului jumătate, deci $\left(\frac{1}{2}\right)^2$. Copilul IV 1 are deci probabilitatea de a fi afectat de $\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{16} = F$.

Exemplul 7. Consultandul III 2 fiu al unui homozigot afectat, este căsătorit cu o vară primară şi are 3 copii neafectaţi (fig. 21). El vrea să afle care este riscul ca un viitor copil să fie totuşi afectat. Dispunem astfel atît de informaţie anterioară cît şi posterioară. În acest caz probabilitatea va fi calculată cu ajutorul metodei lui Bayes.

Probabilitate	III 1 şi III 2 heterozigoţi	III 1, normal; III 2 heterozigot
Probabilitatea anterioară	$\frac{1}{3}$	$\frac{2}{3}$
Probabilitatea condiţională	$\left(\frac{3}{4}\right)^3$	1
Probabilitatea unită	$\frac{1}{3}\cdot\left(\frac{3}{4}\right)^3$	$\frac{2}{3}$
Probabilitatea posterioară	$\frac{\frac{1}{3}\left(\frac{3}{4}\right)^3}{\frac{1}{3}\left(\frac{3}{4}\right)^3+\frac{2}{3}} \approx 0{,}17$	$\frac{\frac{2}{3}}{\frac{1}{3}\cdot\left(\frac{3}{4}\right)^3+\frac{2}{3}} \approx 0{,}83$

Din probabilitatea posterioară — ca ambii părinţi să fie heterozigoţi — riscul ca un al 4-lea copil să fie afectat este de numai $\frac{1}{4}$, adică 4,25%.

B. TRANSMITEREA DOMINANTĂ AUTOZOMALĂ

În mod obişnuit, unul dintre părinţi este afectat şi vrea să ştie care este riscul de a avea un copil cu aceeaşi afecţiune. La modul de transmisie al caracterelor am discutat acest aspect. Tot acolo am analizat şi riscul reapariţiei unei tulburări ereditare în cazul în care ambii părinţi sînt afectaţi heterozigoţi, sau în cazul ipotetic, că unul sau amîndoi sînt homozigoţi. Cu toate acestea transmiterea dominantă autozomală prezintă cîteva particularităţi care pot crea adevărate probleme: tulburarea este expresia unei noi mutaţii sau efectul unei mutaţii cu penetranţă incompletă. Diferenţierea este extrem de importantă. În prima ipoteză, accidentul este singular şi ceilalţi copii vor fi normali. În cea de-a doua, riscul reapariţiei rămîne foarte mare.

Deosebirea se poate face uneori, firește. Se cunosc o parte dintre mutaţiile cu penetranţă slabă. Examinarea atentă a părinţilor poate pune în evidenţă existenţa unor tulburări minore, ca în scleroza tuberoasă de pildă.

Scanned with OKEN Scanner

În ipoteza în care mutaţia are penetranţă mică, riscul reapariţiei scade. De pildă, dacă o mutaţie are o penetranţă de 50% şi dacă doar unul dintre părinţi este afectat, heterozigot, riscul este de numai 25%.

Dacă în aceste boli cu penetranţă incompletă notăm penetranţa cu K, frecvenţa indivizilor heterozigoţi afectaţi — conform legii Hardy-Weinberg — va fi 2 pq K, iar a indivizilor heterozigoţi neafectaţi va fi 2 pq (1 — K).

Exemplul 1. Într-o familie în care mama I 2 prezintă o afecţiune dominant-autozomală cu penetranţă incompletă, fiul II 1, consultandul în cazul nostru, normal fenotipic, vrea să ştie care este riscul de a fi totuşi purtător al genei patologice şi de a o transmite generaţiilor următoare (fig. 22).

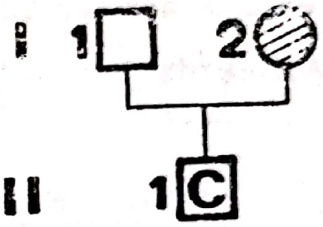


Fig. 22. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 1

Teoretic, din căsătoria dintre o heterozigotă afectată şi un homozigot normal pot rezulta:

— copii normali homozigoţi — probabilitate $\frac{1}{2}$

— copii heterozigoţi afectaţi — probabilitate $\frac{1}{2}$ K

— copii heterozigoţi neafectaţi dar purtători — probabilitate $\frac{1}{2}$ (1 — K)

Amintim că $\frac{1}{2} + \frac{1}{2}K + \frac{1}{2}(1 - K) = 1$.

În exemplul nostru, consultandul este normal fenotipic. Aceasta înseamnă că este homozigot normal $\left(\frac{1}{2}\right)$ sau heterozigot neafectat $\left[\frac{1}{2}(1 - K)\right]$.

Deci, probabilitatea de a fi purtător al genei patologice este

$$\frac{\frac{1}{2}(1 - K)}{\frac{1}{2}(1 - K) + \frac{1}{2}} = \frac{1 - K}{2 - K},$$

Scanned with OKEN Scanner

iar probabilitatea de a nu fi purtător al genei patologice, deci de a fi homozigot normal este:

$$\frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}+\frac{1}{2}(1-K)}=\frac{1}{(2-K)}.$$

În cazul în care K este cunoscut (de exemplu, în retinoblastom penetranța variază între 60 și 90%) se poate calcula valoarea reală a acestor rapoarte.

Astfel, dacă $K = 80\%$ $\left(\text{sau } \frac{8}{10}\right)$

$$\frac{1-K}{2-K}=\frac{1-\frac{8}{10}}{2-\frac{8}{10}}=\frac{2}{12}, \text{ iar } \frac{1}{2-K}=\frac{1}{2-\frac{8}{10}}=\frac{10}{12}$$

Deci, consultandul are risc de $\frac{2}{12}$ de a fi heterozigot neafectat.

Probabilitatea ca primul său născut să fie afectat reprezintă $\frac{1}{2}K$, din acesta, adică 1/15.

Exemplul 2. Dacă II 1 se căsătorește și are o fiică fenotipic normală (fig. 23), riscul fiicei lui de a fi heterozigotă neafectată se calculează astfel:

Probabilitate	II 1 și III 1 heterozigoți neafectați (A)	II 1 heterozigot neafectat III_1 homozigot normal (B)	II 1 și III_1 homozigoți normali (C)
Probabilitate anterioară	$\frac{1-K}{2-K}$	$\frac{1-K}{2-K}$	$\frac{1}{2-K}$
Probabilitate condiționată	$\frac{1}{2}(1-K)$	$\frac{1}{2}$	$(1-2\mu K)\approx 1$
Probabilitate unită	$\frac{(1-K)^2}{2(2-K)}$	$\frac{1-K}{2(2-K)}$	$\frac{1}{2-K}$
Probabilitate posterioară	$\frac{(1-K)^2}{(1-K)^2+(1-K)+2}$	$\frac{1-K}{(1-K)^2+(1-K)+2}$	$\frac{2}{(1-K)^2+(1-K)+2}$

Scanned with OKEN Scanner

A = situaţia în care atît tatăl (II 1) cît şi fiica (III 1) sînt heterozigoţi neafectaţi ;

B = tatăl este heterozigot neafectat, iar fiica homozigotă normală ;

C = atît tatăl cît şi fiica sînt homozigoţi normali.

Probabilitatea anterioară a fost luată din exemplul nr. 1. Probabilitatea condiţională a fost calculată avînd în vedere evenimentul sigur : fiica III 1, normală fenotipic.

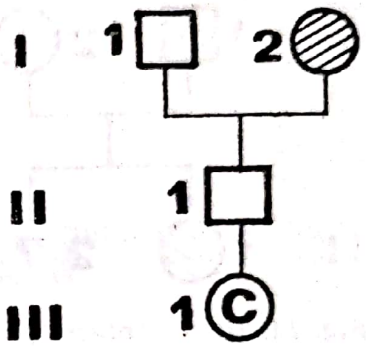


Fig. 23. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 2

2μ reprezintă rata mutaţiilor nou apărute în spermatozoid (μ) sau ovul (ν). Pentru simplificare am considerat $\mu = \nu$.

$2\,\mu K$ reprezintă rata mutaţiilor spontane care să fie şi penetrante în acest caz special al bolilor dominante autozomale cu penetranţă incompletă. Deoarece valoarea $2\,\mu K$ este foarte mică, ea a fost neglijată în calculul probabilităţii condiţionale în posibilitatea C.

Din cele 3 posibilităţi, numai în prima, fiica (III 1), poate fi heterozigotă, neafectată şi poate transmite mai departe mutaţia. Dacă considerăm $K = \frac{8}{10}$, probabilitatea fiicei de a fi purtătoare este de $\frac{1}{56}$, iar riscul ca primul copil să fie heterozigot afectat este de $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{56} \cdot \frac{8}{10} = \frac{1}{140}$ sau 0,7%.

Aprecierea riscului genetic în cazurile sporadice

Riscul genetic poate fi calculat şi atunci cînd dispunem numai de informaţie posterioară. În exemplele de pînă acum probabilitatea de a fi afectat s-a calculat în funcţie de informaţiile cu privire la familia consultandului. Sînt situaţii însă în care aceste informaţii lipsesc ; consultandul este adoptat şi nu îşi cunoaşte rudele ; sau datele cu privire la cîteva generaţii anterioare nu atestă prezenţa afecţiunii în familie. Singura informaţie pe care o deţinem este apariţia unui caz sporadic — un fiu afectat.

Scanned with OKEN Scanner

Exemplul 3. Primul copil născut în familie este și singurul afectat (fig. 24). Părinții vor să afle care este riscul de reapariție a bolii la următorii copii.

Sînt două posibilități:

1. Părinții sînt heterozigoți neafectați, fiecare cu probabilitate anterioară de 2 pq (1—K), deci împreună 4 pq (1—K). În acest caz probabilitatea de a transmite mutația, care la fiică este și penetrantă, este de $\frac{1}{2}$ K (probabilitate condiționată);

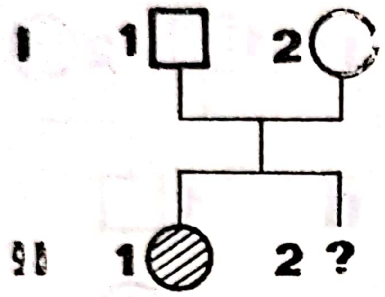


Fig. 24. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 3

2. Părinții sînt homozigoți normali (probabilitatea anterioară de 1 — 4 pq (1—K). Afecțiunea fiicei este rezultatul unei mutații recente apărute în celula germinală a tatălui (μ) sau a mamei (ν) care este și penetrantă. Dacă $\mu = \nu$, probabilitatea condițională este 2 μK.

Mutațiile spontane (μ) tind să crească frecvența genelor patologice în populație. Suma factorilor care se opun acestei creșteri este selecția (s). Între μ și s există un echilibru care poate fi exprimat, în cazul bolilor dominant autozomale prin formula:

$$\mu = \frac{1}{2} s\ x.$$

x este frecvența heterozigoților: 2 pq. Deci μ = spq, iar probabilitatea condițională de 2 μK calculată anterior devine 2spqK.

Aceste date se introduc în formula lui Bayes:

Probabilitate	I_1 și I_2 heterozigoți neafectați	I_1 și I_2 homozigoți normali
Probabilitate anterioară	4pq(1—K)	1—4pq(1—K)≈1
Probabilitate condițională	$\frac{1}{2}$ K	2spqK
Probabilitate unită	2pqK(1—K)	2spqK
Probabilitate posterioară	$\frac{1-K}{(1-K)+s}$	$\frac{s}{(1-K)+s}$

Scanned with OKEN Scanner

Considerăm $K = \frac{8}{10}$ și $s' = \frac{9}{10}$ (indivizii heterozigoți afectați au fertilitate cu 90% mai mică decît populația generală).

În bolile dominant autozomale cu penetranță incompletă:

$$s = s'K = \frac{9}{10} \cdot \frac{8}{10} = \frac{72}{100}$$

iar

$$\frac{1-K}{(1-K)+s} \simeq \frac{2}{10}$$

Aceasta este probabilitatea posterioară a părinților de a fi heterozigoți neafectați. Un viitor copil poate fi:

— heterozigot afectat:

$$\frac{1}{2}K \cdot \frac{2}{10} = \frac{8}{100}$$

— heterozigot neafectat:

$$\frac{1}{2}(1-K) \cdot \frac{2}{10} = \frac{2}{100}$$

— homozigot neafectat:

$$1 - \left(\frac{2}{20}K + \frac{2}{20}(1-K)\right) = \frac{90}{100}$$

Acest exemplu poate fi luat ca model general de calculare a riscului de reapariție a unei boli dominant autozomale cu penetranță incompletă atunci cînd singura informație furnizată de familie este cazul sporadic. Sînt însă situații în care dispunem de mai multe informații cu privire la familie sau consultandul este o rudă mai îndepărtată a individului afectat. În aceste situații în calcul intervin unele modificări.

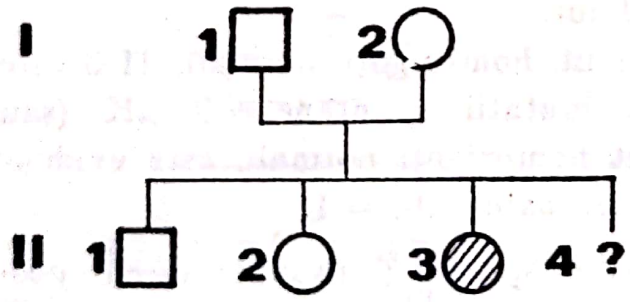


Fig. 25. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 4

Exemplul 4. Părinții I 1 și I 2 sînt normali fenotipic, cel de-al 3-lea copil al lor prezintă o afecțiune dominant-autozomală cu penetranță incompletă (fig. 25). Se cere aprecierea riscului ca al 4-lea copil să fie afectat.

Scanned with OKEN Scanner

Probabilitate	I 1 şi I 2 heterozigoţi neafectaţi	I 1 şi I 2 homozigoţi normali
Probabilitate anterioară	$4pq(1-K)$	$1-4pq(1-K)\approx 1$
Probabilitate condiţională	$\frac{1}{2}K\left(1-\frac{1}{2}K\right)^2$	$2\mu K = 2spqK$
Probabilitate unită	$2pqK(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)^2$	$2spqK$
Probabilitate posterioară	$\frac{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)^2}{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)^2+s}$	$\frac{s}{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)^2+s}$

Singura modificare care a intervenit a fost în calcularea probabilităţii condiţionale.

Probabilitatea condiţională:

— dacă părinţii sînt heterozigoţi neafectaţi şi au un copil afectat $= \frac{1}{2}K$.

— dacă sînt heterozigoţi neafectaţi şi au 2 copii neafectaţi $= \left(1-\frac{1}{2}K\right)^2$.

Cum aceste situaţii nu se exclud, probabilitatea condiţională totală este egală cu produsul lor.

În cazul în care părinţii sînt homozigoţi normali, II 3 este afectat numai datorită unei mutaţii spontane $= 2\ \mu K$ (sau 2 spqK) — dacă părinţii sînt homozigoţi normali, este evident că doi copii sînt normali cu probabilitate $= 1$.

Dacă $K = \frac{8}{10}$; $s_1 = \frac{9}{10}$; $s = s_1 K \approx \frac{7}{10}$; probabilitatea posterioară a I 2 de a fi heterozigot neafectat este de $\approx \frac{1}{10}$. Din aceasta, un viitor copil va avea probabilitatea de a fi afectat de $\frac{1}{2}K$, adică $\frac{1}{2}\cdot\frac{8}{10}\cdot\frac{1}{10}=\frac{1}{25}$.

Scanned with OKEN Scanner

Exemplul 5. Aceeaşi familie, dar consultand este II 1, care vrea să afle care este probabilitatea de a fi heterozigot neafectat şi care este riscul de a avea un copil afectat (fig. 26). Calculul se efectuează în două etape; în prima etapă se apreciază probabilitatea părinţilor de a fi purtători neafectaţi.

Probabilitate	I 1 şi I 2 heterozigoţi neafectaţi	I 1 şi I 2 homozigoţi normali
Probabilitate anterioară	$4\ pq(1-K)$	$1-4pq(1-K)\approx 1$
Probabilitate condiţională	$\frac{1}{2}K\left(1-\frac{1}{2}K\right)$	$2\ \mu K=2\ spqK$
Probabilitate unită	$2pqK(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)$	$2\ spqK$
Probabilitate posterioară	$\frac{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)}{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)+s}$	$\frac{s}{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)+s}$

În acest calcul consultandul a fost ignorat.

Probabilitatea posterioară a părinţilor de a fi sau nu purtători neafectaţi se utilizează ca probabilitate anterioară în cea de-a doua etapă de calcul. De această dată, calculul probabilităţii condiţionale se face în funcţie numai de consultand (v. tab. din pag. 254).

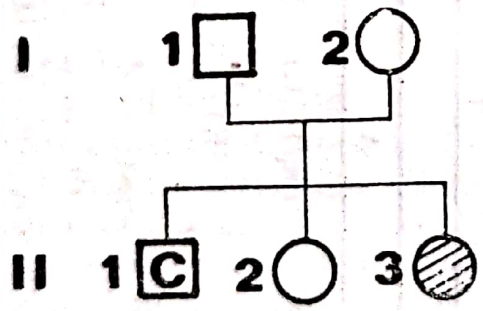


Fig. 26. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 5

Probabilitatea condiţională A — dacă părinţii sînt heterozigoţi, II 1 este de asemeni heterozigot neafectat cu probabilitate de $\frac{1}{2}\ (1-K)$;

Probabilitatea condiţională B — dacă părinţii sînt heterozigoţi, II 1 poate fi homozigot normal cu probabilitate de $\frac{1}{2}$;

Probabilitatea condiţională C — dacă părinţii sînt homozigoţi normali, probabilitatea ca II 1 să fie de asemeni homozigot este egală cu unitatea. Considerăm $K=\frac{8}{10}$ şi $s_1=\frac{9}{10}$; $s=s_1K\approx\frac{7}{10}$.

Probabilitate	I 1 şi I 2 heterozigoţi neafectaţi (A)	I 1 şi I 2 heterozigoţi neafectaţi (B)	I 1 şi I 2 homozigoţi normali (C)
Probabilitate anterioară	$\frac{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)}{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}\right)+s}$	$\frac{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)}{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)+s}$	$\frac{s}{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)+s}$
Probabilitate ondiţională	$\frac{1}{2}(1-K)$	$\frac{1}{2}$	≈ 1
Probabilitate unită	$\frac{(1-K)^2\left(1-\frac{1}{2}K\right)}{2(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)+2s}$	$\frac{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)}{2(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)+s}$	$\frac{s}{(1-K)\left(1-\frac{1}{2}K\right)+s}$
Probabilitate posterioară	$\frac{\text{Pr.u.A}}{\text{Pr.u.A.+B.+C}}$	$\frac{\text{Pr.u.B.}}{\text{Pr.u.A.+B.+C.}}$	$\frac{\text{Pr.u.C.}}{\text{Pr.u.A.+B.+C.}}$

Exemplul 5

Exemplul 6

Probabilitate	A	B	C	D
Probabilitate anterioară	$4pq(1-K)$	1	$2pq(1-K)$	1
Probabilitate condiţională	$\frac{1}{2}(1-K)\frac{1}{2}K$	$2\mu(1-K)\frac{1}{2}K$	$\frac{1}{2}K$	$2\mu K=2spqK$
Probabilitate unită	$pqK(1-K)^2$	$spq(1-K)$	$pqK(1-K)$	$2spqK$
Probabilitate posterioară	$\frac{\text{Pr.u.A.}}{\text{Pr.u. A.+B.+C+D}}$	$\frac{\text{Pr.u.B.}}{\text{Pr.u. A +B+C+D}}$	$\frac{\text{Pr.u.C.}}{\text{Pr.u. A +B+C+D}}$	$\frac{\text{Pr.u.D.}}{\text{Pr.u. A +B+C+D}}$

Scanned with OKEN Scanner

Probabilitatea posterioară ca I, I 2 și II 1 să fie heterozigoți neafectați este de 1,4%. Din aceasta, II 1 transmite primului său copil riscul de a fi afectat de $\frac{1}{2}$ K, deci 0,56%.

Exemplul 6. Consultandă este mătușa copilului afectat (fig. 27). În acest caz sînt patru posibilități ca III 1 să fie afectat (vezi tab. din pag. 254).

— Posibilitatea A = I 1 și I 2 heterozigoți neafectați au transmis gena patologică lui II 2 care de asemeni este neafectată și care a transmis gena lui III 1 care este afectată.

Probabilitatea condițională este produsul dintre probabilitatea ca II 2 să nu fie afectată $= \left[\frac{1}{2}(1-K)\right]$ și probabilitatea ca III 1 să fie afectată $= \frac{1}{2}K$.

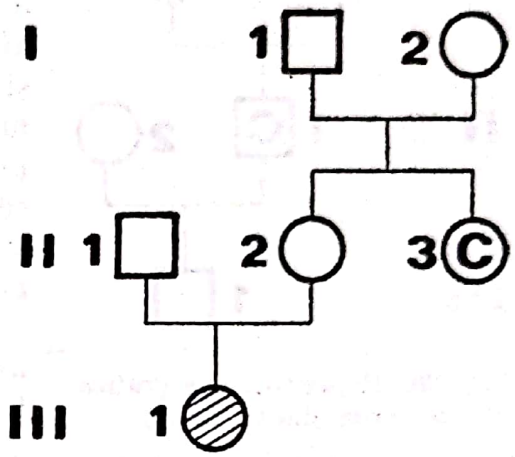


Fig. 27. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 6

— Posibilitatea B = I 1 și I 2 sînt ambii homozigoți normali; II 2 deși e neafectată, a primit o nouă mutație (probabilitatea condițională = 2 $\mu(1-K)$, pe care a transmis-o lui III 1 care este afectată (probabilitatea condițională $\frac{1}{2}$ K).

— Posibilitatea C = I 1, I 2 și II 2 sînt homozigoți neafectați, dar II 1, tatăl copilului afectat, este heterozigot neafectat (probabilitatea anterioară de 2 $pq(1-K)$. Probabilitatea condițională ca fiica să fie afectată este de $\frac{1}{2}$ K din probabilitatea anterioară.

— Posibilitatea D = toți predecesorii (I 1, I 2, II 1, II 2) sînt homozigoți normali (probabilitatea anterioară = 1), dar III 1 a primit o mutație nouă, penetrantă (probabilitatea condițională 2 μ K).

Din aceste patru posibilități ale lui III 1 de a fi afectată, numai prima oferă risc consultandei II 3 de a fi heterozigotă neafectată.

În aprecierea riscului trebuie ținut seama și de expresivitatea genei. Uneori aceeași mutație poate avea consecințe grave, iar alteori mai puțin grave. Din păcate nu avem încă nici o posibilitate de a anticipa efectele.

Scanned with OKEN Scanner

O problemă cu totul specială o constituie grupul, destul de mic de altminteri, de tulburări cu debut tardiv. Exemplul cel mai cunoscut este coreea Huntington. Primele semne de boală apar între 25 și 55 ani. Din acest motiv, calcularea riscului de transmitere la descendenți se face tot cu ajutorul metodei bayesiene.

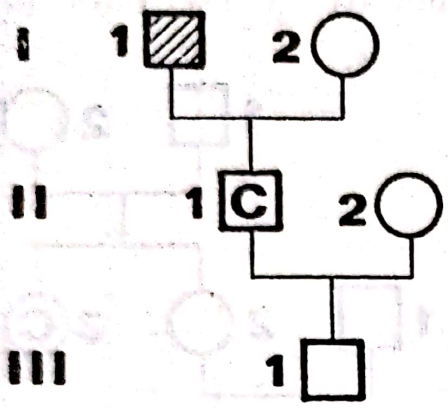


Fig. 28. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 7

Un consultand al cărui tată a decedat de coree Huntington vrea să afle care este riscul de a moșteni boala și a o manifesta mai tîrziu și de asemeni care este riscul de a transmite boala copilului său (fig. 28). Riscul se calculează în funcție de vîrsta consultandului și este cu atît mai mare cu cît consultandul este mai tînăr.

Exemplul 1. Consultandul are 35 ani. Probabilitatea de a nu manifesta boala pînă la această vîrstă este de 0,78 (după Wendt, 1959). În acest caz:

Probabilitate	II 1 normal	II 1 afectat (heterozigot)
Probabilitate anterioară	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate condițională	1	0,78
Probabilitate unită	$\frac{1}{2}$	$0,78 \cdot 0,5 = 0,39$
Probabilitate posterioară	0,66	0,44(44%)

Acest procent de 44% reprezintă probabilitatea relativă de a fi moștenit boala de la tată, deși primele semne încă nu au apărut. Fiul său, în vîrstă de 8 ani are de asemeni $\frac{1}{2}$ din riscul tatălui de a face coree Huntington la vîrsta adultă, adică 22%.

Exemplul 2. Dacă consultandul are 55 ani, probabilitatea condițională de a fi moștenit boala, deși nu a manifestat-o pînă la această vîrstă, este de 0,14 (după Wendt).

Scanned with OKEN Scanner

În acest caz :

Probabilitatea	II 1 normal	II 1 heterozigot
Probabilitatea anterioară	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitatea condiţională	1	0,14
Probabilitatea unită	$\frac{1}{2}$	0,07
Probabilitate posterioară	0,88	0,12

Fiul consultandului, sănătos, în vîrstă de 28 ani, are astfel 6% probabilitate de a moşteni coreea, iar fiul nou-născut al acestuia (nepotul consultandului) de numai 3 %.

C. TRANSMITEREA RECESIVĂ LEGATĂ DE SEX

În mod practic, cînd vorbim de ereditatea legată de sex, ne referim la genele situate pe cromozomul de sex X. Modul cum se transmit aceste gene şi tipurile de descendenţi care rezultă dintr-o uniune în care unul dintre soţi este afectat a fost discutat în altă parte (vezi modul de transmitere a caracterelor). Acum vom preciza doar cîteva aspecte particulare.

Să pornim de la premiza că tatăl este purtătorul unei mutaţii recesive situate pe cromozomul X. În asemenea circumstanţe nici unul dintre băieţii lui nu va fi afectat şi nici purtător. La rîndul lor, pot avea copii fără nici un risc special.

Fetele unui bărbat afectat vor fi întotdeauna heterozigote. Ele sînt cele care vin deseori să ceară un sfat genetic. Întrebările puse sînt diverse.

Care este riscul de a avea un copil anormal ? Aprecierea riscului depinde de sex. În cazul în care va avea un băiat, riscul este de 50%. În cazul în care va avea fete, toate vor fi aparent indemne dar jumătate vor fi heterozigote.

Dacă tulburarea este deosebit de gravă, hemofilie, sau distrofia musculară Duchenne, se impune stabilirea intrauterină a

Scanned with OKEN Scanner

sexului. Numai după aceea se va stabili exact riscul. În ipoteza că este băiat se va întrerupe sarcina. În cazul în care este o fată se vor lăsa părinţii să decidă, după ce li s-au prezentat toate consecinţele posibile ale opţiunii lor.

Sora unui afectat dintr-o familie în care boala a fost cert prezentă vrea să ştie care este riscul de a naşte un copil anormal. Ea are o şansă din două de a fi heterozigotă ; are o şansă din două de a naşte o fată şi o sanşă similară de a avea un băiat şi aceeaşi şansă ca orice copil să moştenească mutaţia :

$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8 \ (12{,}5\%)$$

Evident, consecinţele depind de sex. O fată care a moştenit gena anormală va fi clinic indemnă dar heterozigotă. Un băiat care a moştenit mutaţia va fi afectat. Şi în această ipostază se impune determinarea prenatală a sexului, chiar dacă riscul de 12,5% nu pare prea mare.

Sora mamei unui băiat afectat, care vrea să nască un copil, are aceleaşi riscuri ca şi sora unui afectat. Ambele au 0,5% şanse de a fi heterozigote. Calculul continuă ca în exemplul precedent.

Situaţia este mult mai complicată în cazul în care o mamă care provine dintr-un cuplu indemn, are un frate afectat sau un fiu afectat. Este sau nu purtătoare. La prima impresie am fi tentaţi să răspundem afirmativ. Trebuie să fim însă prudenţi deoarece ei ar putea fi purtătorii unei noi mutaţii.

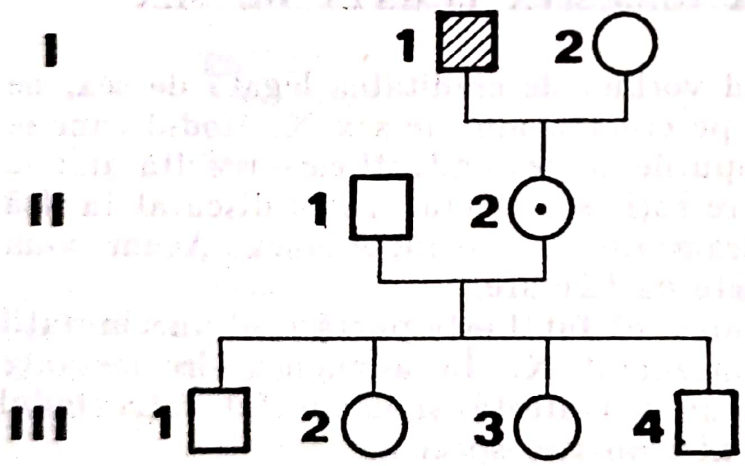


Fig. 29. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 1

Am explicat principiile metodei bayesiene iniţial, dar aşa cum se va vedea mai departe ele nu se aplică în toate cazurile întîlnite în practică.

În paginile care urmează vom discuta cele mai frecvente situaţii şi vom arăta care este riscul recurenţei într-o situaţie dată.

În aceste situaţii, calculele prezentate anterior nu mai sînt suficiente. Să luăm exemplul următor (exemplul 1). Un hemofilic are o fiică care se căsătoreşte şi din această căsătorie rezultă doi băieţi şi două fete (fig. 29). Băieţii sînt indemni. Fetele la rîndul

Scanned with OKEN Scanner

lor, știind că au avut un bunic hemofilic vor să afle care este riscul de a avea băieți afectați.

Este evident că II 2 este heterozigotă. Deci, în generația a III-a fiecare fată are risc de $\frac{1}{2}$ de a fi purtătoare. În cazul în care III 2 și III 3 vor naște fete, riscul de a fi și ele purtătoare este de $\left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4} = 25\%$.

Să mergem mai departe și să presupunem că o fată din generația a V-a (plecînd de la bunicul hemofilic) sau din generația a IV-a, plecînd de la bunica purtătoare, vrea să știe dacă este purtătoare sau nu. În cazul în care ea nu are frați, riscul de a fi purtătoare este de $\left(\frac{1}{2}\right)^3$. Deci la o distanță de „n" generații de străbuna purtătoare, riscul unei fete de a fi de asemeni purtătoare este de $\left(\frac{1}{2}\right)^n$ (fig. 30). Dacă în una din generații se naște un băiat afectat, riscul sorei lui este din nou $\frac{1}{2}$, deoarece mama este cert purtătoare. Dar dacă fratele este sănătos, ca în figura 31, se aplică din nou metoda lui Bayes.

Exemplul 2: Consultanda este IV 1. Datele cu privire la familia

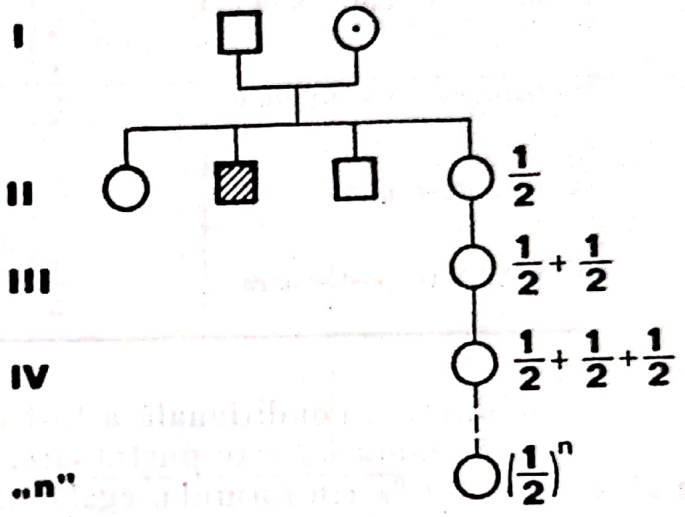


Fig. 30. Probabilitatea de a fi purtătoare de hemofilie a unei fete la distanță de „n" generații de străbuna purtătoare.

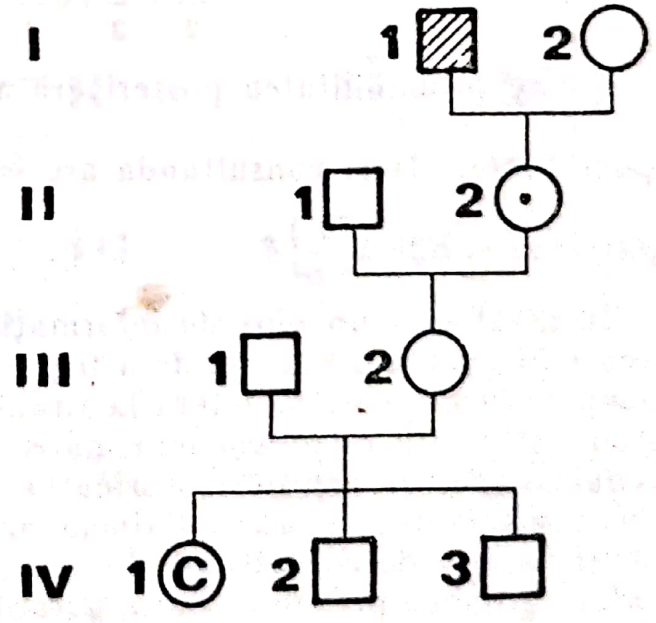


Fig. 31. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 2

ei — informaţia anterioară — indică un străbunic hemofilic şi doi fraţi indemni. Se face calculul următor :

Probabilitate	III 2 purtătoare (mama consultandei)	III 2 nepurtătoare
Probabilitate anterioară	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate condiţională	$\frac{1}{4}$	1
Probabilitate unită	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate posterioară	$\frac{1}{5}$	$\frac{4}{5}$

Probabilitatea condiţională a fost calculată astfel :

— dacă mama nu este purtătoare, şansa de a avea doi fii normali este de 100% (în formulă, egală cu întregul) ;

— dacă mama este purtătoare, cei doi fii s-au născut indemni prin şansă (probabilitate de $\frac{1}{2}$ pentru fiecare). Produsul acestor probabilităţi este probabilitatea condiţională :

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

$\frac{1}{5}$ este probabilitatea posterioară a mamei consultandei de a fi purtătoare. Deci consultanda are şansa de $\frac{1}{2}$ din aceasta de a fi purtătoare, adică $\frac{1}{10}$.

În acest caz, un plus de informaţie anterioară permite aprecierea mai exactă a riscului de a fi purtător şi a transmite boala. Exemplele următoare se referă la situaţiile în care volumul informaţiei anterioare este încă mai mare. După cum am arătat la începutul acestui capitol, informaţia anterioară nu este întotdeauna informaţia pe care o deţinem cu privire la membrii familiei născuţi înainte de consultand. În această categorie se încadrează şi informaţiile cu privire la fraţii, surorile şi fii acestora, deci toate rudele ale căror genotipuri nu pot fi influenţate de genotipul consultandului.

Scanned with OKEN Scanner

Exemplul 3 : Aceeaşi familie ca în exemplele anterioare (fig. 32). Singura deosebire este că în locul fratelui sănătos al consultandei, există o soră — IV 2 — care are la rîndul ei un fiu sănătos. În acest caz, nepotul sănătos al consultandei face parte din informaţia anterioară, deşi este situat mai jos în pedegree. Consultanda IV 1 vrea să ştie care este riscul de a fi purtătoare.

Probabilitate	III 2 purtătoare (mama consultandei)	III 2 nepurtătoare
Probabilitate anterioară	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate condiţională	$\frac{3}{4}$	1
Probabilitate unită	$\frac{3}{8}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate posterioară	$\frac{3}{7}$	$\frac{4}{7}$

Probabilitatea condiţională a fost calculată astfel : presupunînd că III 2 este purtătoare, fiica ei — IV 2 şi sora consultandei — va avea un fiu normal în două circumstanţe :

a) IV 2 este nepurtătoare — probabilitate $\frac{1}{2}$;

b) IV 2 este purtătoare — probabilitatea $\frac{1}{2}$ şi are un fiu normal prin şansă — probabilitate $\frac{1}{2}$ deci, probabilitatea finală de $\frac{1}{4}$.

Cum a şi b se exclud, probabilitatea condiţională va fi calculată prin suma şi nu prin produsul lor, ca de obicei.

Deci : $\frac{1}{2} + \frac{1}{4} = \frac{3}{4}$.

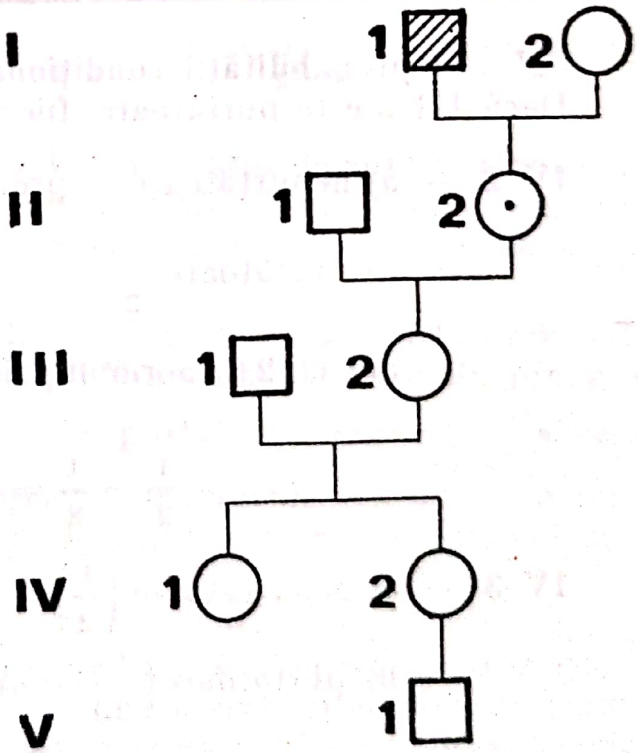


Fig. 32. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 3

Scanned with OKEN Scanner

Probabilitatea posterioară de $\frac{3}{7}$ de a fi purtătoare a fost calculată pentru mama consultandei. Din aceasta consultanda moşteneşte $\frac{1}{2}$, deci $\frac{3}{14}$ sau 21%, procent care se comunică consultandei.

Exemplul 4 : Dacă numărul de surori cu fii normali este mai mare (fig. 33), calculul se face în acelaşi mod.

Probabilitate	III 3 purtătoare	III 2 nepurtătoare
Probabilitate anterioară	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate condiţională	$\frac{15}{32}$	1
Probabilitate unită	$\frac{15}{64}$	$\frac{1}{2}$
Probabilitate posterioară	$\frac{15}{47}$	$\frac{32}{47}$

Calculul probabilităţii condiţionale.
Dacă III 2 este purtătoare, fiicele ei sînt :

IV 2 — a) nepurtătoare — probabilitate $\frac{1}{2}$
— b) purtătoare $\frac{1}{2}$
dar cu 2 fii normali prin şansă $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2}$ } $\frac{1}{8}$

$$\frac{1}{2} + \frac{1}{8} = \frac{5}{8}$$

IV 3 — a) nepurtătoare $\left(\frac{1}{2}\right)$
b) purtătoare $\left(\frac{1}{2}\right)$ cu un fiu normal $\left(\frac{1}{2}\right) = \frac{1}{4}$

$$\frac{1}{2} + \frac{1}{4} = \frac{3}{4}$$

Scanned with OKEN Scanner

Probabilitatea condiţională finală $= \frac{5}{8} \cdot \frac{3}{4} = \frac{15}{32}$

Din probabilitatea posterioară de $\frac{15}{47}$ (32%) a mamei, consultanda moşteneşte jumătate $\frac{15}{94}$ sau 16%.

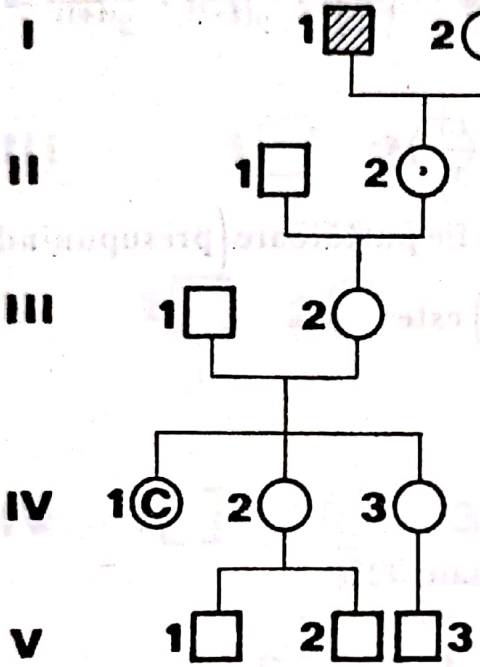


Fig. 33. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 4

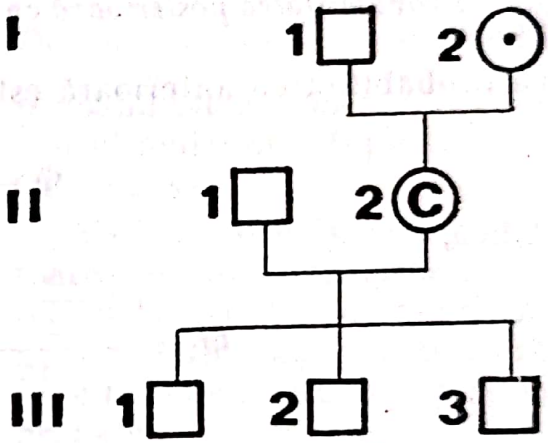


Fig. 34. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 5

În situaţiile în care cunoaştem numărul de surori şi numărul de fii neafectaţi ai acestora — ca în aceste ultime două exemple — putem folosi o altă modalitate de calcul, în afara metodelor bayesiene.

Exemplul nr. 5 (fig. 34). Dacă II 2, fiica unei purtătoare certe de hemofilie (sau sora unui afectat) are „n" fii normali, probabilitatea posterioară ca ea să fie purtătoare este $\frac{1}{1+2^n}$ (aceeaşi formulă ca în cazul bolilor recesiv-autosomale, cu excepţia lui n care reprezintă acolo numărul de copii — băieţi sau fete — neafectaţi). În cazul în care $n = 3$; $\frac{1}{1+2^n} = \frac{1}{9}$

Exemplul 6: Să calculăm ex. nr. 4 printr-o nouă metodă: Dacă III 2 are „n" fii normali şi k fiice şi acestea la rîndul lor au m_1, $m_2 \ldots m_k$ fii normali, nici unul afectat, *probabilitatea*

condiţională (ψ) a familiei în cazul dat că II 2 e purtătoare se calculează :

$$\psi = \left(\frac{1}{2}\right)^n \prod_{i=1}^{k} \cdot \frac{2^{m_i}+1}{2^{(m_i+1)}}$$

În exemplul nostru : $\left.\begin{array}{l} n = 0 \\ k = 2 \\ m_1 = 2 \\ m_2 = 1 \end{array}\right\}$ deci $\psi = \left(\frac{1}{2}\right)^0 \cdot \frac{2^2+1}{2^{(2+1)}} \cdot \frac{2+1}{2^{(1+1)}} =$

$$= 1 \cdot \frac{5}{8} \cdot \frac{3}{4} = \frac{15}{32}.$$

Probabilitatea posterioară ca III 2 să fie purtătoare (presupunînd că probabilitatea anterioară este de $\frac{1}{2}$) este

$$\Phi = \frac{\psi}{1+\psi}$$

Adică,

$$\Phi = \frac{\frac{15}{32}}{1+\frac{15}{32}} = \frac{15}{47} \text{ sau } 32\%.$$

Fiica ei, IV 1, consultanda din ex. nostru, are deci şansa de 16% de a fi purtătoare.

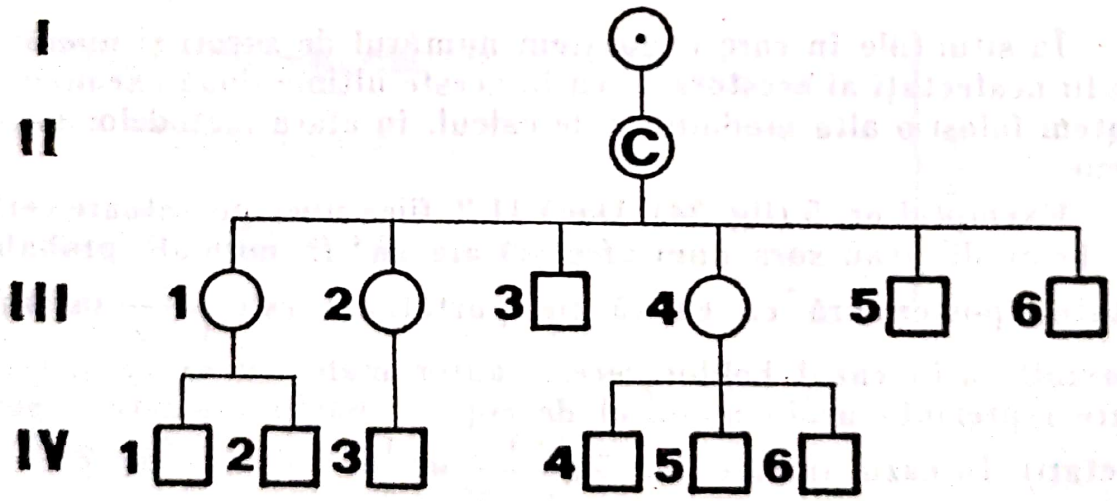


Fig. 35. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 7

Exemplul 7. Mama mai multor fii indemni şi fiice. Acestea au la rîndul lor fii normali (fig. 35). II 1 doreşte să ştie care este

probabilitatea de a fi totuşi purtătoare, avînd în vedere faptul că provine dintr-o purtătoare certă de hemofilie (bunic hemofilic sau unul sau mai mulţi fraţi afectaţi).

În acest caz $n = 3$; $k = 3$; $m_1 = 2$; $m_2 = 1$; $m_3 = 3$.

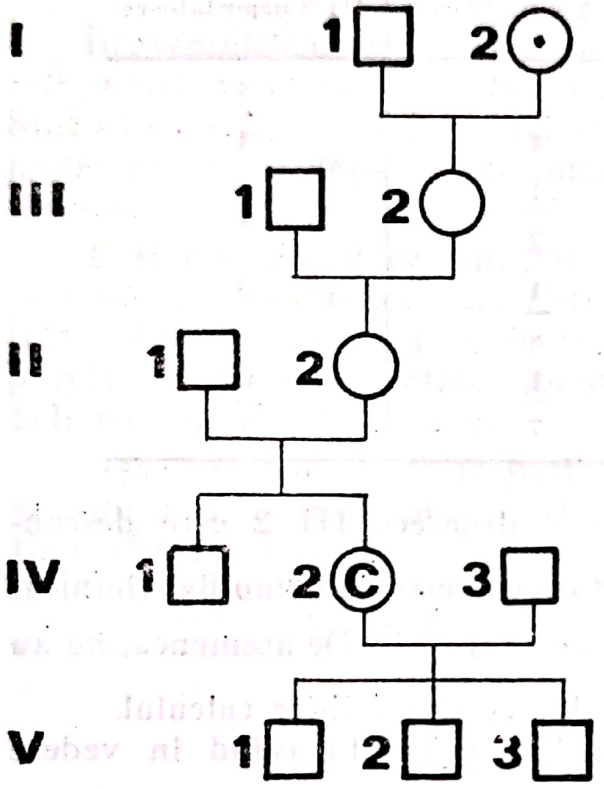


Fig. 36. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 8.

Deci $\psi =$

$$= \left(\frac{1}{2}\right)^3 \cdot \frac{2^2+1}{2^{(2+1)}} \cdot \frac{2^1+1}{2^{(1+1)}} \cdot \frac{2^3+1}{2^{(3+1)}}$$

$$= \frac{1}{8} \cdot \frac{5}{8} \cdot \frac{3}{4} \cdot \frac{9}{16} =$$

$$= 0{,}0329 \approx 0{,}033$$

De unde $\Phi = \frac{0{,}033}{1 + 0{,}033} \approx 0{,}032$ probabilitatea posterioară a consultandei de a fi purtătoare (sau 3,2%).

Cu excepţia ex. nr. 5 şi 7, toate celelalte exemple s-au referit la situaţia în care avem numai informaţie anterioară în calcularea riscului genetic probabil.

Dacă dispunem atît de informaţie anterioară cît şi posterioară, calculul probabilităţii se efectuează într-un mod asemănător. Uneori necesită mai multe etape. Un principiu obligator: informaţia posterioară a consultandului nu trebuie să fie folosită în aprecierea probabilităţii anterioare de a fi purtător. În caz contrar, rezultatele sînt eronate.

Exemplul 8. Consultanda IV 2, strănepoată a unei purtătoare de hemofilie, cu un frate normal (informaţie anterioară) are trei fii de asemeni normali (informaţie posterioară) (fig. 36). Ea vrea să afle care este probabilitatea de a fi totuşi purtătoare a genei patologice şi riscul de a avea un al 4-lea fiu afectat sau riscul de a transmite gena unei viitoare fiice. Mai întîi se calculează probabilitatea posterioară a mamei consultandei (III 2) de a fi purtătoare, ignorînd informaţia posterioară a consultandei. Ulterior, rezultatul obţinut se utilizează în calculul probabilităţii posterioare a con-

Scanned with OKEN Scanner

sultandei, utilizînd totalitatea informaţiei disponibile. Acest al 2-lea rezultat este cel pe care ne propunem să-l aflăm şi pe care îl comunicăm consultandei.

Etapa I. :

Probabilitate	III 2 purtătoare	III 2 nepurtătoare
Probabilitate anterioară	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$
Probabilitate condiţională	$\frac{1}{2}$	1
Probabilitate unită	$\frac{1}{8}$	$\frac{3}{4}$
Probabilitate posterioară	$\frac{1}{7}$	$\frac{6}{7}$

Probabilitatea anterioară este $\frac{1}{4}$ deoarece III 2 este descendenta în linie feminimă a unei purtătoare certe de hemofilie (bunica) la distanţă de două generaţii de aceasta $\left(\frac{1}{2}\right)^2$. De asemenea, nu au existat băieţi indemni sau afectaţi care să modifice calculul.

Probabilitatea condiţională a fost calculată avînd în vedere fiul sănătos, al III 2.

Probabilitatea posterioară de $\frac{1}{7}$ se foloseşte în calculul probabilităţii anterioare a fiicei (IV 2), consultanda

Etapa II

Probabilitate	IV 2 purtătoare	VI 2 nepurtătoare
Probabilitate anterioară	$\frac{1}{14}$	$\frac{13}{14}$
Probabilitate condiţională	$\frac{1}{8}$	1
Probabilitate unită	$\frac{1}{112}$	$\frac{13}{14}$
Probabilitate posterioară	$\frac{1}{105}$	$\frac{104}{105}$

Scanned with OKEN Scanner

$\frac{1}{105}$ este astfel probabilitatea posterioară a consultandei de a fi purtătoare. Aceasta înseamnă 0,95%. Din acest risc o viitoare fiică moștenește jumătate, adică 0,47%.

Aprecierea riscului genetic în cazurile sporadice

În exemplele de pînă acum, am calculat riscul genetic, utilizînd informația anterioară, însoțită sau nu de informație posterioară. Sînt situații, în care informația anterioară lipsește. Singura informație pe care o deținem este apariția unui caz sporadic: un fiu afectat.

Deși mai dificil de calculat, aprecierea riscului genetic este posibilă și în aceste situații. Este necesară însă cunoașterea relațiilor dintre frecvența bărbaților afectați, frecvența femeilor purtătoare și rata mutațiilor spontane în cadrul categoriei largi de boli recesive legate de sex.

Așa cum am arătat în partea introductivă a acestui capitol, echilibrul între mutațiile spontane μ și selecția împotriva bărbaților afectați, s, este

$\mu = \frac{1}{3} sx$, unde μ este rata mutațiilor per cromozom X, per generație,
s = reducerea fertilității afectaților.
x = frecvența bărbaților hemizigoți afectați.

Deci $x = \frac{3\mu}{s}$. Din totalul de x bărbați afectați, o parte sînt rezultatul unei noi mutații apărută în celula germinală (μ). Aceștia sînt hemizigoții mutanți. Restul de ($x - \mu$) sînt hemizigoți segreganți. Populația hemizigoților mutanți în populația generală este de

$$\frac{\mu}{s} = \frac{s}{3}$$

Dacă $s = 1$ (în bolile letale genetic*), frecvența hemizigoților mutanți este de $\frac{1}{3}$.

---

* Boli letale din punct de vedere genetic sînt acele boli în care indivizii afectați nu transmit gena patologică generațiilor următoare, deoarece mor înainte de vîrsta reproductivă sau nu sînt fertili.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvenţa femeilor heterozigote în populaţie se calculează astfel : x este frecvenţa genei anormale pentru un cromozom X primit de bărbaţi de la femeile purtătoare. Femeile pot transmite însă gene în cantitate de 2x, deoarece au doi cromozomi X.

2x, reprezintă frecvenţa genei patologice primită de femei de la generaţiile anterioare plus frecvenţa mutaţiilor nou apărute în celula germinală (2μ).

Deci frecvenţa femeilor heterozigote în populaţie este de

$$2x - 2\mu \text{ sau de } \frac{6\mu}{s} - 2\mu.$$

Categoria heterozigotelor este alcătuită, cum este şi firesc, din heterozigote segregante cu frecvenţă de $\frac{6\mu}{s} - 4\mu$ şi din heterozigote mutante cu frecvenţă de 2μ.

Tabelul 78

Probabilitatea unei femei de a fi heterozigotă pentru o genă recesivă legată de sex în funcţie de numărul de strămoşi bărbaţi neafectaţi (Stevenson şi Davidson, 1970)

Generaţia	Frecvenţa femeilor heterozigote în populaţia generală (nici un strămoş bărbat afectat)		
	Femei heterozigote segregante	Femei heterozigote mutante	Totalul femeilor heterozigote
I	$\frac{6\mu}{s} - 4\mu$	2μ	$\frac{6\mu}{s} - 2\mu$
II	$\frac{3\mu}{s} - \mu$	2μ	$\frac{3\mu}{s} + \mu$
III	$\frac{1{,}5\mu}{s} + 0{,}5\mu$	2μ	$\frac{1{,}5\mu}{s} + 2{,}5\mu$
IV	$\frac{0{,}75\mu}{s} + 1{,}25\mu$	2μ	$\frac{0{,}75\mu}{s} + 3{,}25\mu$
V	$\frac{0{,}375\mu}{s} + 1{,}625\mu$	2μ	$\frac{0{,}375\mu}{s} + 3{,}625\mu$
α	$\approx 2\mu$	2μ	$\approx 4\mu$

Scanned with OKEN Scanner

Proporţia de femei heterozigote segregante este $\frac{\frac{6\mu}{s} - 4\mu}{\frac{6\mu}{s} - 2\mu} = \frac{\frac{3}{s} - 2}{\frac{3}{s} - 1}$

$$\left(\text{dacă } s = 1, \text{ proporţia este } \frac{1}{2}\right)$$

iar a celor mutante este de $\frac{2\mu}{\frac{6\mu}{s} - 2\mu} = \frac{1}{\frac{3}{s} - 1}$

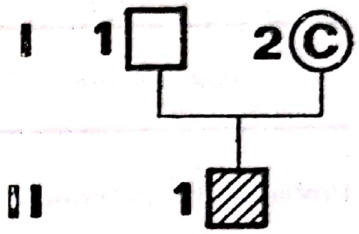


Fig. 37. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 9

$\frac{6\mu}{s} - 4\mu$ este frecvenţa femeilor heterozigote segregate din populaţia generală. Aceasta înseamnă că orice femeie neselecţionată are şansa de $\frac{6\mu}{s} - 4\mu$ de a fi purtătoare de hemofilie. În cazul în care cunoaştem cîteva generaţii anterioare de femei căsătorite cu bărbaţi indemni, şansa de a fi heterozigote segregante scade aşa cum aflăm din tabelul 78.

Exemplul 9: Consultanda I 2 are un fiu hemofilic şi doreşte să ştie care este riscul următorului copil de a fi afectat. II 1 este singurul hemofilic din familie (fig. 37).

Probabilitate	I 2 heterozigotă	I 2 homozigotă
Probabilitate anterioară	$\frac{6\mu}{s} - 2\mu$	$1 - \left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) \approx 1$
Probabilitate condiţională	$\frac{1}{2}$	μ
Probabilitate unită	$\frac{1}{2}\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) = \frac{3\mu}{s} - \mu$	μ
Probabilitate posterioară	$\frac{\frac{3\mu}{s} - \mu}{\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right) + \mu} = \frac{\frac{3}{s} - 1}{\frac{3}{s}}$	$\frac{\mu}{\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right) + \mu} = \frac{1}{\frac{3}{s}}$

Scanned with OKEN Scanner

Dacă $s = \frac{1}{2}$, atunci probabilitatea posterioară ca mama să fie heterozigotă este de $\frac{5}{6}$. Din aceasta, şansa unui viitor copil de a fi afectat este de $\frac{5}{6} \cdot \frac{1}{2} = \frac{5}{12}$.

În cazul în care în ascendenţa consultandei există patru generaţii de strămoşi bărbaţi neafectaţi, calculul se face în felul următor :

Probabilitate	Consultanda heterozigotă	Consultanda homozigotă
Probabilitate anterioară	$\frac{0{,}75\,\mu}{s} + 3{,}25\,\mu$	$1 - \left(\frac{0{,}75\,\mu}{s} + 3{,}25\,\mu\right) \approx 1$
Probabilitatea condiţională	$\frac{1}{2}$	μ
Probabilitatea unită	$\frac{1}{2}\left(\frac{0{,}75\,\mu}{s} + 3{,}25\,\mu\right)$	μ
Probabilitatea posterioară dacă $s = \frac{1}{2}$	$\frac{\frac{1}{2}\left(\frac{0{,}75\,\mu}{s} + 3{,}25\,\mu\right)}{\frac{1}{2}\left(\frac{0{,}75\,\mu}{s} + 3{,}25\,\mu\right) + \mu}$ 0,70 sau 70%	$\frac{\mu}{\frac{1}{2}\left(\frac{0{,}75\,\mu}{s} + 3{,}25\right) + \mu}$ 0,30 sau 30%

În cazul în care $s = 1$ (ca în distrofia musculară Duchenne) probabilitatea posterioară a consultandei de a fi heterozigotă este de $\frac{2}{3}$.

Exemplul 10. Consultanda în acest exemplu are, în afara fiului afectat, 3 fii sănătoşi (fig. 38).

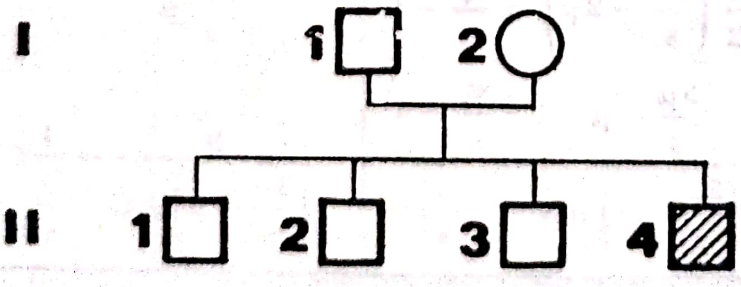


Fig. 38. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 10

Scanned with OKEN Scanner

Probabilitate	I 2 heterozigotă	I 2 homozigotă
Probabilitate anterioară	$\frac{6\mu}{s} - 2\mu$	$1 - \left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) \approx 1$
Probabilitate condiţională	$\left(\frac{1}{2}\right)\left(\frac{1}{2}\right)^3$	$\mu(1-\mu)^3 \approx \mu$
Probabilitate unită	$\left(\frac{1}{2}\right)^4 \cdot \left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right)$	μ
Probabilitate posterioară	$\frac{\left(\frac{1}{2}\right)^4\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right)}{\left(\frac{1}{2}\right)^4\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) + \mu}$	$\frac{\mu}{\left(\frac{1}{2}\right)^4\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) + \mu}$

Dacă $s = \frac{1}{2}$, probabilitatea posterioară a consultandei de a fi heterozigotă este de $\frac{5}{13}$ (sau 38%), iar dacă $s = 1$, de $\frac{1}{5}$ (sau 20%). Presupunînd că I 2 timp de trei generaţii a avut numai strămoşi bărbaţi neafectaţi, în acelaşi calcul vom introduce probabilitatea anterioară de $\frac{1{,}5\mu}{s} + 2{,}5\mu$. (vezi tabelul 78), iar probabilitatea posterioară va fi, dacă $s = \frac{1}{2}$, de 21%.

În exemplele de pînă acum, aprecierea riscului genetic în cazurile sporadice a fost făcută folosind ca element de bază numărul de copii şi de strămoşi bărbaţi neafectaţi. Fraţii neafectaţi şi unchii neafectaţi sînt de asemeni importanţi. Prezenţa lor în pedegree şi numărul în care sînt prezenţi ne permit estimarea mai precisă a probabilităţii de a fi heterozigot segregant sau heterozigot mutant.

Exemplul 11. Consultanda III 2 are doi nepoţi hemofilici. Aşa cum se observă din fig. 39 ea are doi fraţi şi trei unchi indemni. Din observarea pedegree-ului, III 5 este purtătoare de hemofilie. Există trei posibilităţi pentru ca III 5 să fie purtătoare.

A — mama consultandei, II 5, este heterozigot segregant, deci I 2 este purtătoare.

B — II 5 este heterozigot mutant, atunci I 2 este homozigotă.

C — II 5 este homozigotă, dar III 5 este purtătoare ca rezultat al unei noi mutații apărute în celula germinală, deci este heterozigot mutant.

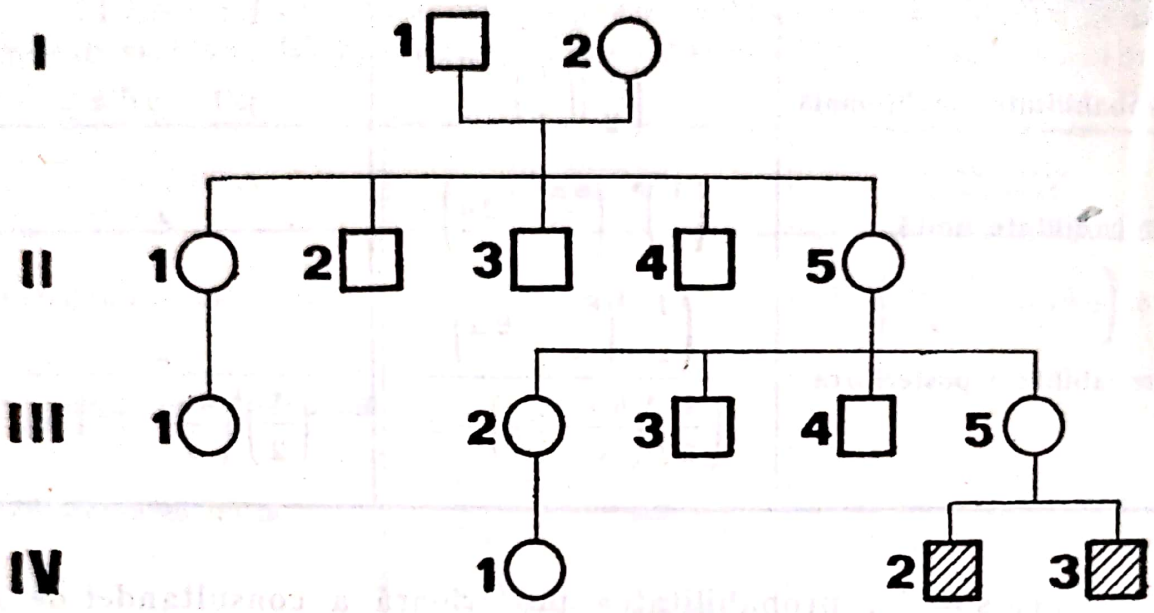


Fig. 39. Reprezentarea grafică a exemplului nr. 11.

Probabilitate	A II 5 heterozigot segregant	B II 5 heterozigot mutant	C II 5 homozigot
Probabilitatea anterioară	$\frac{3\mu}{s}-\mu$	2μ	≈ 1
Probabilitatea condiţională	$\left(\frac{1}{2}\right)^3\left(\frac{1}{2}\right)\left(\frac{1}{2}\right)^2=\left(\frac{1}{2}\right)^6$	$\left(\frac{1}{2}\right)\left(\frac{1}{2}\right)^2$	$2\mu(1-\mu)^2\approx 2\mu$
Probabilitatea unită	$\left(\frac{1}{2}\right)^6\left(\frac{3\mu}{s}-\mu\right)$	$\left(\frac{1}{2}\right)^3 2\mu$	2μ
Probabilitatea posterioară	$\frac{\left(\frac{1}{2}\right)^6\left(\frac{3\mu}{s}-\mu\right)}{\left(\frac{1}{2}\right)^6\left(\frac{3\mu}{s}-\mu\right)+2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^3+2\mu}$	$\frac{2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^3}{\left(\frac{1}{2}\right)^6\left(\frac{3\mu}{s}\mu\right)+2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^3+2\mu}$	$\frac{2\mu}{\left(\frac{1}{2}\right)^6\left(\frac{3\mu}{s}\mu\right)+2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^3+2\mu}$

Scanned with OKEN Scanner

Probabilităţile condiţionale au fost calculate astfel :

Probabilitatea condiţională A : II 5, dacă este heterozigot segregant, are 3 fraţi neafectaţi $\left(\text{probabilitate } \left(\frac{1}{2}\right)^3\right)$, a transmis gena fiicei III 5 $\left(\text{probabilitate } \frac{1}{2}\right)$ care, la rîndul ei, are 2 fraţi neafectaţi $\left(\text{probabilitate } \left(\frac{1}{2}\right)^2\right)$: probabilitatea condiţională totală de $\left(\frac{1}{2}\right)^6$.

Probabilitatea condiţională B — dacă II 5 este heterozigotă mutantă, a transmis gena lui III 5 $\left(\text{probabilitatea } \frac{1}{2}\right)$ care are la rîndul ei 2 fraţi neafectaţi $\left(\text{probabilitate } \left(\frac{1}{2}\right)^2\right)$ — în total $\left(\frac{1}{2}\right)^3$.

Probabilitatea condiţională C — dacă II 5 este homozigotă, III 5 este purtătoare numai ca rezultat al unei noi mutaţii (2μ) ; cei 2 fraţi sînt normali avînd probabilitate de $(1 - \mu)^2 \approx 1$

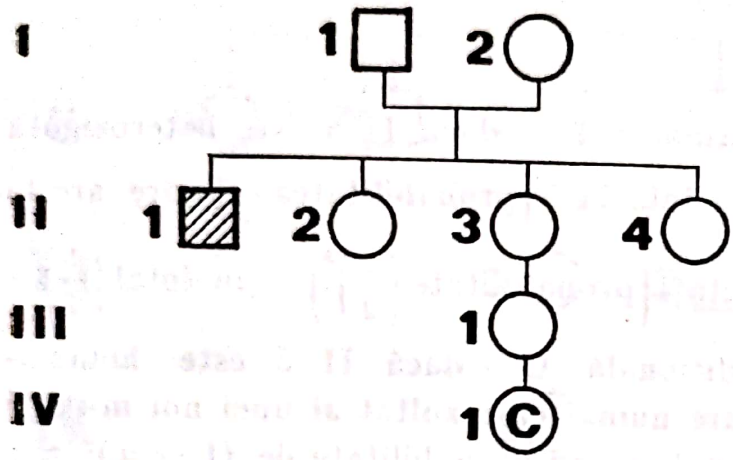
Probabilitatea posterioară ca II 5 să fie heterozigotă este însă $\frac{\left(\frac{1}{2}\right)^6\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right) + 2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^3}{\left(\frac{1}{2}\right)^6\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right) + 2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^3 + 2\mu}$. Dacă $s = \frac{1}{2}$, aceasta va fi de $\approx \frac{2}{15}$;

Din probabilitatea posterioară ca II 5 să fie purtătoare, fiica ei III 2, consultanda, va primi $\frac{1}{2}$, iar fiica consultandei IV, 1 $\left(\text{adică } \frac{1}{30} \text{ în cazul în care } s = \frac{1}{2}\right)$.

Exemplul 12. Consultanda IV 1 are în ascendenţă un caz sporadic, II 1, de distrofie musculară Duchenne (fig. 40), afecţiune letală genetic ($s = 1$) şi vrea să afle care este riscul ei de a fi purtătoare. Acesta se calculează astfel: I 2 are probabilitatea de $\frac{2}{3}$ de a fi purtătoare (vezi ex. nr. 9). Avînd în vedere că IV 1 este descendenta în linie feminină la o distanţă de trei generaţii de străbuna

purtătoare, probabilitatea ei de a fi purtătoare este de $\left(\frac{1}{2}\right)^3$ de acesta, adică de $\frac{1}{12}$.

În cazul în care în ascendența consultandei se interpune un bărbat (fig. 41) este clar că ea nu este purtătoare, deoarece tatăl sănătos, III 1, a primit de la mamă cromozomul X neafectat. Deci șansa consultandei de a fi purtătoare este aceeași cu a oricărei femei din populația generală și este egală cu 4μ.



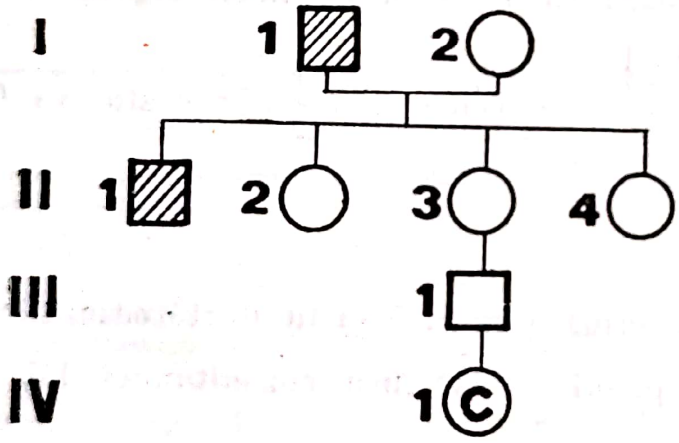


Fig. 40 și 41. Reprezentările grafice ale exemplului nr. 12

Aprecierea riscului genetic pe baza datelor familiale și a dozărilor biochimice

Calcularea riscului genetic prin metodele bayesiene este aparent inutilă în situațiile în care heterozigoții pot fi detectați biochimic: de exemplu dozarea globulinei antihemofilice în cazul hemofiliei sau a creatin-fosfokinazei în distrofia musculară Duchenne.

Hemofilicii au nivele de globulină antihemofilică (GAH) mai mici de 20 — raportate la o scală arbitrară (Nicholls), iar normalii au valori în medie de 100, pe aceeași scală, cu limite între 20 și 200. Purtătorii se vor situa astfel la granița dintre afectat și normal (fig. 42).

Exemplul nr. 13. Reluînd exemplul 2 (fig. 31), dacă la consultandă se găsesc valori ale GAH de 150 sau 200 este cert că ea nu este

Scanned with OKEN Scanner

purtătoare. Dar în cazul în care GAH este, presupunem, 35, interpretarea este dificilă. Și în acest caz se utilizează teorema lui Bayes.

Probabilitate	IV 1 purtătoare	IV 1 homozigotă
Probabilitate anterioară	$\frac{1}{5}$	$\frac{4}{5}$
Probabilitate condiţională	0,02446	0,00011
Probabiliteta unită	$0{,}02446\left(\frac{1}{5}\right)$	$0{,}00011\left(\frac{4}{5}\right)$
Probabilitate posterioară	$\frac{\frac{0{,}02446}{5}}{\frac{0{,}02446}{5}+\frac{0{,}00044}{5}}=0{,}98$	0,02

Probabilităţile condiţionale ca IV 1 să fie purtătoare sau nepurtătoare în cazul în care GAH este egală cu 35, au fost calculate din graficul curbelor logaritmilor valorilor GAH (fig. 43), după Kerr.

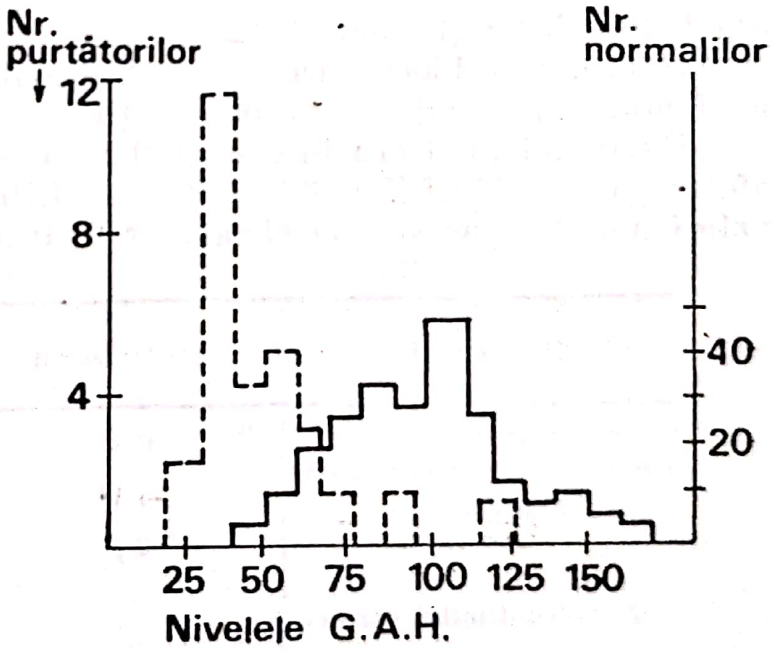


Fig. 42. Nivelele globulinei antihemofilice (GAH) la purtătorii de hemofilie linie punctată) și la normali (linia continuă) (După Kerr și col. 1966).

Astfel, consultanda are 98% șansă de a fi purtătoare, avînd în vedere nivelul GAH și risc de $\left(\frac{1}{2}\right)^2$ din aceasta de a avea un fiu afectat.

Scanned with OKEN Scanner

În distrofia musculară Duchenne femeile purtătoare au valori crescute ale creatinfosfokinazei (CPK) (Richterisch, 1963). Totuşi, nivelul normal de CPK la o femeie cu distrofie Duchenne

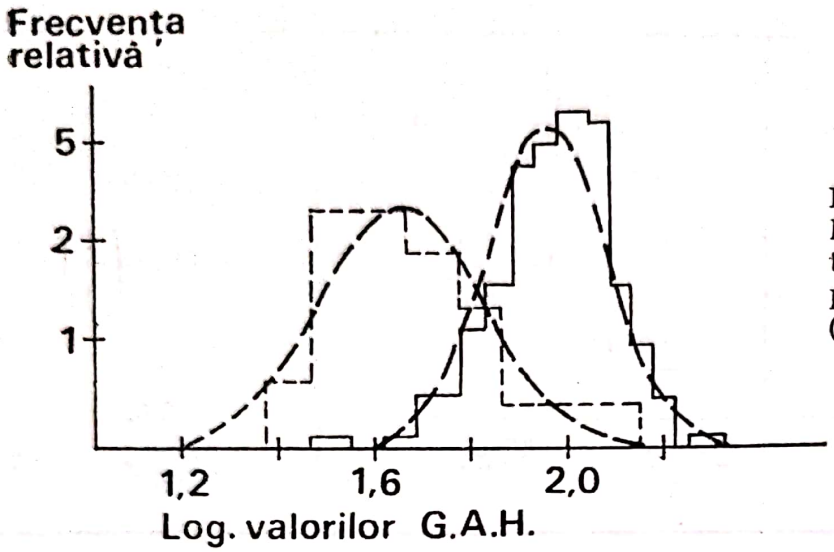


Fig. 43. Logaritmii valorilor GAH la purtătorii de hemofilie (linia punctată) şi la normali (linia continuă) (După Kerr şi col.,).

în familie, nu înseamnă întotdeauna homozigotism : valori normale ale CPK s-au găsit la 95% din populaţia normală, dar şi la $\frac{1}{3}$ din heterozigote (Emery, 1969).

Informaţiile biochimice sînt utilizate alături de cele furnizate de familie în calcularea probabilităţii.

Exemplul 14. Dacă în exemplul 10, consultanda I 1 are 1 fiu afectat şi 3 sănătoşi (fig. 38), se dozează CPK la mamă şi se găsesc valori normale, acest nou element este introdus astfel în calcul:

Probabilitate	I 1 heterozigoţi	I 1 homozigoţi
Probabilitate anterioară	$4\ \mu$	$1-4\ \mu$
Probabilitate condiţională		
1) a familiei	$\left(\frac{1}{2}\right)^4$	μ
2) a fenotipului mamei	$\frac{1}{3}$	$\frac{19}{20}$
Probabilitate unită	$4\ \mu \left(\frac{1}{2}\right)^4 . \frac{1}{3}$	$\frac{19}{20}\ \mu$
Probabilitate posterioară	0,08	0,92

Scanned with OKEN Scanner

Din informaţia anterioară aflăm că în familie de-a lungul a mai multor generaţii nu au fost bărbaţi afectaţi. Deci, mama are probabilitate de 8% de a fi heterozigotă, valoare diferită de cea găsită în ex. nr. 10 (dacă s = 1), deoarece a intervenit o nouă informaţie.

Riscul empiric

În bolile cu transmitere mendeleeană, riscul reapariţiei unei tulburări date poate fi apreciat cu multă probabilitate. Există însă alte tulburări — nu foarte numeroase — care deşi nu se transmit în concordanţă cu legile mendeleene au totuşi o anumită concentraţie familială. Riscul reapariţiei nu poate fi apreciat, în aceste cazuri decît pe baza observaţiilor anterioare, făcute în familiile cu cel puţin un afectat. Acest tip special de risc se numeşte risc empiric. Aşa cum sugerează şi numele, el nu are la bază o teorie generală. Din această cauză, deşi este larg utilizat în genetică, valoarea lui este relativ redusă. De cele mai multe ori riscul empiric a fost stabilit într-o populaţie cu o structură genetică particulară, care trăieşte în condiţii de mediu particulare. În mod firesc valorile obţinute sînt valabile numai în populaţia cercetată. Cum însă asemenea cercetări sînt foarte dificile, este aproape imposibil ca fiecare populaţie să aibe propriile ei standarde. De accea, riscul stabilit într-o populaţie europidă, poate fi utilizat, orientativ, şi pentru alte populaţii europide.

Domenii de aplicare. Riscul empiric se utilizează ori de cîte ori s-a născut un copil cu o tulburare parţial genetică şi vrem să apreciem posibilitatea reapariţiei ei sau — eventual — a unei tulburări înrudite. În bolile poligenice — care constituie capitolul ce urmează — se foloseşte numai acest tip de risc. Riscul empiric se mai foloseşte pentru aprecierea reapariţiei unei tulburări cu penetranţă redusă şi pentru aprecierea apariţiei unei asociaţii nespecifice.

Scanned with OKEN Scanner

XXI

EFECTELE DIAGNOSTICULUI PRENATAL ŞI AVORTULUI SELECTIV ASUPRA SĂNĂTĂŢII PUBLICE ŞI FRECVENŢEI MUTAŢIILOR

Diagnosticul prenatal şi avortul selectiv previn apariţia unor afecţiuni mai mult sau mai puţin grave şi astfel pot îmbunătăţi sănătatea publică, pot modifica, cert, structura familiei şi probabil structura genetică a populaţiei. Apoi, prevenirea la naştere a genotipurilor anormale ar însemna accelerarea ratei de eliminare a unui număr de gene patologice din pool-ul general.

Acestea ar fi rezultatele teoretice. În realitate însă intervin numeroşi alţi factori care schimbă concluzia de mai sus.

Bolile cu transmitere recesiv-autozomală

În această categorie se înscriu majoritatea bolilor metabolice grave în care capacitatea de reproducţie a indivizilor afectaţi este zero sau foarte mult limitată, astfel că numai cuplurile heterozigote pentru aceeaşi genă au riscul de 25% de a naşte copii afectaţi. Riscul poate fi prevenit prin identificarea cuplurilor de heterozigoţi din populaţia generală şi monitorizarea tuturor sarcinilor lor : metoda diagnosticului prospectiv. Deşi este deosebit de eficientă, metoda — cel puţin în prezent — nu poate fi general utilizată, deoarece numărul testărilor ar fi foarte mare şi deoarece nu pot fi depistaţi toţi heterozigoţii pentru o mutaţie recesivă autozomală.

Mai simplă este urmărirea acelor cupluri care au deja un copil afectat şi prevenirea prin diagnostic prenatal şi avort selectiv a reapariţiei unui nou afectat : metoda diagnosticului retrospectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Această cale de profilaxie genetică este importantă la nivelul familiei. La nivelul populaţiei generale, eficienţa este însă mai mică. Ea se poate deduce din exemplul următor:

Să presupunem că populaţia de 30 000 000 locuitori a unei ţări de mărime mijlocie este distribuită în mod egal între cele trei generaţii. Deci, 10 000 000 vor alcătui generaţia tînără, aflată la vîrsta prereproductivă. Ei vor forma 5 000 000 cupluri. Să presupunem de asemeni că fiecare cuplu va dori să aibă cîte doi copii. Să admitem apoi că incidenţa unei boli metabolice grave cu transmitere recesivă este de 0,0001. (Frecvenţa genei este astfel de 0,01). Aceasta înseamnă că printre cei 5 000 000 de primi născuţi ai cuplurilor considerate vor exista 500 de afectaţi. Toate cele 500 de femei cu copii afectaţi vor fi urmărite la cea de-a doua sarcină. Riscul teoretic ca al doilea copil să fie afectat este de 25%. Deci 125 feţi afectaţi, diagnosticaţi intrauterin vor fi avortaţi selectiv. Dar cum şi printre născuţii de rangul al 2-lea frecvenţa bolii rămîne aceeaşi (0,001 = 500 afectaţi), înseamnă că 375 afectaţi au provenit din alte cupluri al căror prim născut a fost normal. Deci, dintr-un total presupus de 1 000 afectaţi la 10 000 000 naşteri, s-au detectat şi eliminat 125 afectaţi. Reducerea este de numai $\frac{1}{8}$.

De fapt, proporţia în populaţie a căsătoriilor între doi heterozigoţi pentru aceeaşi genă este egală cu pătratul frecvenţei purtătorilor, adică $(2pq)^2$ (Motulsky şi colab., 1971). Dacă $q = 0{,}01$ iar numărul de cupluri 5 000 000, ca în exemplul de mai sus, vor fi numai 2 000 cupluri cu risc care vor fi urmărite şi monitorizate abia după naşterea unui copil afectat. Presupunem că aceste familii doresc să aibă doi copii sănătoşi (în afara celui afectat). Reamintim că dintre copiii sănătoşi, $\frac{2}{3}$ sînt heterozigoţi şi numai $\frac{1}{3}$ homozigoţi normali. Din cele 2 000 de cupluri ipotetic heterozigote se vor naşte în prima sarcină 1 500 copii normali fenotipic $\left(\frac{3}{4}\right)$ şi 500 afectaţi $\left(\frac{1}{4}\right)$.

Din cea de-a doua sarcină, a cuplurilor care au primul copil normal vor rezulta 75% copii normali (1 125 copii) şi 25% copii afectaţi (375 copii). În acest fel, din 2 000 cupluri, 1 125 şi-au atins scopul reproductiv: 2 copii sănătoşi per cuplu, 375 au un copil afectat şi un copil sănătos şi 500 au numai un copil afectat. Cele

Scanned with OKEN Scanner

875 cupluri care au născut afectaţi vor fi monitorizate de-a lungul a mai multor sarcini pînă cînd fiecare va avea doi copii sănătoşi în afara celui afectat, aşa cum se vede din tabelul 79.

Tabelul 79

Totalul avorturilor selective după naşterea unui copil cu afecţiune recesiv-autozomală (doi copii neafectaţi per cuplu)

Sarcină	Număr de feţi	Număr de copii normali	Număr de copii afectaţi	Număr de diagnostice intrauterine	Număr de avorturi selective
1	2 000	1 500	500		
2	1 500	1 125	375		
	500	375		500	125
3	1 000	750		1 000	250
4	250	188		250	62
5	62	46		62	16
6	16	12		16	4
7	4	3		4	1
8	1	1		1	
Total	5 333	4 000	875	1 833	458

Bilanţul acestui tablou ipotetic : fiecare cuplu are cîte 2 copii normali (în total 4 000 de copii normali). Pentru realizarea acestui scop au fost necesare 5 333 sarcini, 1833 amniocenteze şi 458 avorturi selective. 875 cupluri au însă, alături de cei doi copii sănătoşi, şi cîte un copil afectat.

Pentru a aprecia eficienţa monitorizării, să presupunem că cele 2 000 de uniuni de heterozigoţi au fiecare, în afara oricărui control genetic, cîte 2 copii sănătoşi sau afectaţi. Din totalul de 4 000 copii, 25%, deci 1 000 de copii, vor fi teoretic, afectaţi. Deci monitorizarea a adus o reducere de numai 125 afectaţi. Aceasta reprezintă o eficienţă de 12,5%.

Dar dacă aceste cupluri doresc să aibă fiecare cîte 2 copii sănătoşi în afara celor afectaţi, în absenţa monitorizării, numărul afectaţilor ar ajunge la 1 333. Deci, în cazul special al compensării reproductive, monitorizarea reduce numărul de copii afectaţi cu 34%.

Această metodă este eficientă în cazurile în care sînt îndeplinite următoarele condiţii :

— Toate afecţiunile recesiv autozomale ar putea fi diagnosticate intrauterin ;

Scanned with OKEN Scanner

— Certitudinea diagnosticului ar fi de 100% ;

— Identificarea postnatală a primului afectat ar fi făcută curînd după naştere (Aceasta deoarece numai unele dintre bolile recesiv autozomale sînt evidenţiabile clinic sau biologic la naştere sau în primii ani de viaţă. De asemenea, nu pentru toate se pot face programe de screening. Cu cît identificarea se face mai tardiv, cu atît eficienţa avorturilor selective scade. Ea devine nulă, dacă diagnosticul se pune după vîrsta de 6—7 ani) ;

— Uniunile heterozigote acceptă compensarea reproductivă.

Prevenirea la naştere a genotipurilor patologice poate să fie făcută şi atunci cînd condiţiile de mai sus lipsesc. Cuplurile cu un copil afectat vor fi sfătuite să nu mai aibă copii (eugenie negativă). În asemenea circumstanţe reducerea frecvenţei afecţiunii va fi egală cu :

$$1 - \sum_{i=1}^{n} s_n \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (1 - A)^{i-1} \quad \text{(Emery, 1970),}$$

unde s_n este frecvenţa familiilor de o anumită mărime (n) şi A este probabilitatea ca următorul copil să fie afectat.

Valoarea prevenirii retrospective va fi mai mare în acele regiuni geografice în care familiile sînt alcătuite dintr-un număr mai mare de copii.

Pentru mărimea familiilor din Anglia, proporţia maximă de boli recesiv-autozomale care pot fi prevenite retrospectiv este de aproximativ 0,15 (tabelul 80).

Tabelul 80

Frecvenţa familiilor cu unul sau mai mulţi copii în Anglia (Emery, 1970)

Număr de copii	1	2	3	4	5	6	7	peste 7
Frecvenţă	0,30	0,35	0,18	0,08	0,04	0,02	0,01	0,02

Eficienţa acestei metode este apropiată de cea a metodelor anterioare. Ea nu pretinde efortul deosebit al investigării prenatale şi avortului selectiv, dar nici nu permite alcătuirea unei familii normale.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul prospectiv : detectarea heterozigoţilor înainte de căsătorie

Dacă diagnosticul retrospectiv a adus o reducere ipotetică a numărului de nou-născuţi afectaţi cu 34%, detectarea tuturor heterozigoţilor mai înainte de căsătorie prin metode de screening ar trebui să elimine complet riscul naşterii unui copil afectat.

Aşa cum am arătat însă şi la începutul acestui capitol diagnosticul prospectiv necesită mai multe condiţii. În lipsa uneia dintre ele, întregul sistem de profilaxie genetică devine ineficace. Totuşi, ca şi în cazul diagnosticului retrospectiv, merită studiat aspectul cantitativ al metodei, chiar dacă el este ipotetic.

Pentru detectarea heterozigoţilor prin metode de screening trebuie să presupunem că : — heterozigoţii pot fi detectaţi înainte de căsătorie ; — homozigoţii pot fi diagnosticaţi intrauterin ; — toate sarcinile cuplurilor heterozigote vor fi urmărite prin amniocenteză.

Un exemplu teoretic interesant îl constituie fibroza chistică. Menţionăm însă că în această boală nu este posibilă încă detectarea heterozigoţilor şi nici diagnosticul intrauterin al homozigoţilor afectaţi. Dar în viitorul apropiat acest deziderat va fi realizat.

Să presupunem că au fost testate 12 000 de femei. Am ales acest număr deoarece permite o simplificare a calculelor ulterioare. Din cele 12 000 femei investigate premarital, 600 (frecvenţa heterozigoţilor $2pq = 0{,}05$) sînt teoretic purtătoare. Viitorii soţi ai acestor femei vor fi de asemenea testaţi. Deoarece incidenţa genei rămîne aceeaşi, 30 dintre ei vor fi purtători ai aceleeaşi mutaţii. Dacă scopul reproductiv al acestor familii este de a avea doi copii normali, vor trebui investigaţi intra-uterin 80 de feţi, dintre care 20 homozigoţi afectaţi (25%) vor fi avortaţi terapeutic. Din restul de 60 sarcini se vor naşte copii fenotipic normali : 20 $\left(\text{probabilitate } \frac{1}{3}\right)$, homozigoţi normali şi 60 $\left(\text{probabilitate } \frac{2}{3}\right)$ heterozigoţi.

Profilaxia genetică în acest sistem de screening este 100%. Dar pentru stabilirea beneficiului exact adus sănătăţii publice — cu cît a scăzut morbiditatea fibrozei chistice de pancreas printre nou-născuţi — rezultatele de mai sus trebuie raportate la numărul de afectaţi care s-ar fi născut spontan din cele 12 000 cupluri. $(2pq^2)$ reprezintă incidenţa căsătoriilor între doi heterozigoţi. Deci, din totalul de 12 000, un număr de $0{,}05^2$, adică 30, vor fi căsătorii cu risc.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă fiecare din cupluri își propune să aibă cîte doi copii indiferent dacă vor fi sau un afectați — deci fără compensare reproductivă — numărul afectaților va fi de 15 (mărimea riscului = 25%).

Așadar prin sistemul de diagnostic prospectiv anterior s-au eliminat 15 copii afectați. Acest sistem a necesitat 12 600 testări ale stării de purtător, 80 diagnostice intrauterine și 20 avorturi selective. Efortul identificării stării de purtător și a feților afectați precum și eliminarea acestora este astfel foarte mare. Numărul important de investigații presupune investigații materiale, specialiști, efort și timp.

Rezultatele au fost destul de puțin importante: au fost eliminați 15 copii afectați. Deci, pentru un singur afectat sînt necesare, în cazul fibrozei chistice, 800 sisteme de screening. În cazul unor boli cu frecvență genică mai mică acest număr este însă mai mare (tabel 81).

Tabelul 81

Numărul sistemelor de screening necesare prevenirii nașterii unui copil cu afecțiune recesiv-autosomală (Motulsky, 1971)

Frecvența genică	Frecvența heterozigoților	Proporția cuplurilor cu risc	Exemplu	Frecvența bolii	Numărul sistemelor de screening necesare prevenirii nașterii unui singur afectat*
q	$2pq$	$(2pq)^2$		q^2	$\frac{1}{2q^2p^2}$
0,05	0,095	0,009025	Anemie cu celule în formă de seceră	$\frac{1}{400}$	222
0,0257	0,05	0,0025	Fibroza chistică	$\frac{1}{1514}$	800
0,007	0,014	0,000196	Fenilcetonuria	$\frac{1}{20408}$	10 348
0,003	0,006	0,000036	Galactosemia	$\frac{1}{111111}$	55 891

* Atunci cînd scopul reproductiv al fiecărui cuplu este de doi copii.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă eficienţa teoretică a diagnosticului prospectiv este de 100%, eficienţa practică este cu mult mai mică. Eficienţa economică este de asemeni mică, mai ales în bolile severe în care durata de supravieţuire a homozigoţilor afectaţi este foarte mică.

Efectele avortului selectiv asupra frecvenţei genelor cu transmitere recesiv-autozomală

Depistarea premaritală a heterozigoţilor permite o profilaxie mult mai simplă a bolilor recesiv-autozomale : heterozigoţii vor fi sfătuiţi să nu se căsătorească între ei. Dacă metodele de screening vor permite identificarea tuturor heterozigoţilor şi dacă eficacitatea sfatului genetic va fi de 100%, nu vor fi homozigoţi afectaţi. Mutaţia va continua însă să se transmită în stare heterozigotă din generaţie în generaţie. La incidenţa iniţială însă se va adăuga rata mutaţiilor spontane, egală cu μ pentru fiecare generaţie. Deci peste un număr de n generaţii, incidenţa genei va creşte cu $n\mu$. Valoarea lui μ este foarte mică. Se estimează că abia peste cîteva mii de generaţii rata mutaţiei spontane va reuşi să dubleze frecvenţa genică actuală.

În prezent, datorită selecţiei naturale, există un echilibru între noile mutaţii şi eliminarea genelor anormale. (Indivizii afectaţi au fertilitate redusă sau zero — boli letale genetic — şi viabilitate mai mică. Deci, printr-un singur afectat se pierde o cantitate de q^2 de gene anormale).

În lipsa acestui echilibru, frecvenţa genică creşte. Creşterea poate să fie uneori importantă. Astfel, în anumite boli recesiv autozomale (de ex. anemia falciformă) există un avantaj selectiv al heterozigoţilor. Un număr mai mare de copii în căsătoriile de tip Aa × AA înseamnă un număr mai mare de heterozigoţi şi nici un homozigot afectat. Presupunînd că în fibroza chistică de pancreas există un avantaj heterozigotic (Knudson, 1967), frecvenţa actuală a purtătorilor — 5%, va creşte treptat pînă va atinge, peste 100 de generaţii, valoarea maximă de 50%. În această situaţie, toate căsătoriile vor fi de tip AA × Aa (Mayo, 1970).

Estimarea este corectă dar, chiar în condiţiile în care profilaxia genetică ar avea o eficienţă de 100%, este puţin probabil să se realizeze o asemenea creştere. Civilizaţia a schimbat aspectul morbidităţii şi implicit selecţia naturală s-a relaxat. În prezent, în anemia falciformă, avantajul selectiv se menţine numai în acele zone de pe glob în care malaria nu este încă controlată. În momentul

Scanned with OKEN Scanner

eradicării malariei, nu va mai exista nici un avantaj selectiv al heterozigoților.

Chiar și în cazul mutațiilor cu incidență mică, care nu oferă avantaj heterozigoților, sfatul genetic prospectiv și eliminarea prin avort a fetilor homozigoți afectați (aa) va crește frecvența indivizilor heterozigoți (Aa). Va fi nevoie însă de mult mai multe generații decît în cazul fibrozei chistice de pancreas, ca să se ajungă la același rezultat : populația generală să fie compusă în proporții egale numai din homozigoți normali (AA) și din heterozigoți (Aa) bineînțeles dacă nu intervin alți factori de limitare.

În acest fel consecințele vor fi neașteptat de grave, va crește frecvența mutației de zeci de ori în decursul cîtorva sute de generații. În absența acestui tip de profilaxie, frecvența genică abia se va dubla în decursul a cîtorva mii de ani.

Deci, căsătoriile între heterozigoți vor fi admise, iar diagnosticul prenatal și avortul selectiv vor fi aplicate tocmai în acest tip de cupluri. Care va fi influența lor asupra incidenței generale a caracterelor patologice ?

Un cuplu de heterozigoți cu un copil normal și unul afectat transmit generațiilor următoare mutația cu o probabilitate de 0,66 (considerînd fertilitatea copilului afectat compromisă). Dacă același cuplu își permite o compensare reproductivă, deci doi copii normali, indiferent de numărul de copii afectați, numărul de gene anormale transmisibile va fi dublu — 1,33. Același număr de gene va fi transmis și de un cuplu cunoscut de heterozigoți, ale căror sarcini sînt monitorizate. Contribuția diferită a celor două tipuri de cupluri — cu compensare reproductivă și fără compensare reproductivă, analizată de-a lungul mai multor generații nu este însă atît de mare cum pare. În cazul unei boli recesiv-autozomale letale, a cărei frecvență genică mare este menținută prin avantaj selectiv, pierderea de la o generație la alta a caracterului patologic este egală cu q^2. Dacă avantajul selectiv dispare, frecvența genei în populația generală va scădea constant cu o rată egală cu q^2 per generație. Aceasta în lipsa compensației reproductive. În prezența compensației reproductive, scăderea va fi, așa cum am văzut, mai mică și anume de $\frac{2}{3}$ q^2 (Neel, 1971).

Scăderea frecvenței unei gene letale aa de-a lungul mai multor zeci de generații în absența sau în prezența compensării reproductive complete poate fi urmărită în graficul din fig. 44. Diferența dintre ratele de declin a celor două categorii de cupluri cu și fără compensare reproductivă, influențează puțin scăderea frecvenței

Scanned with OKEN Scanner

genice. Influența este condiționată de frecvența genelor. Este mai vizibilă pentru genele cu frecvență mai mare și neglijabilă pentru genele cu frecvență mică.

Deci, diagnosticul prenatal și avortul selectiv, chiar și în cazul compensării reproductive, nu cresc cu mult frecvența genică.

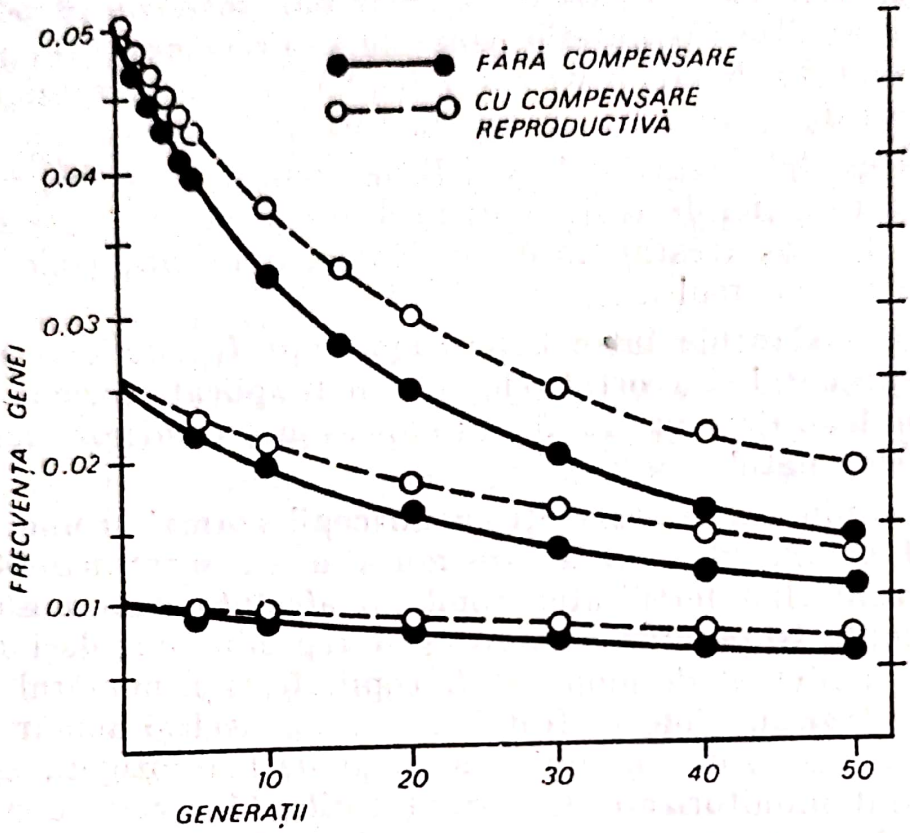


Fig. 44. Descreșterea frecvenței unei gene letale aa cu frecvența inițială de 0,05 0,025 și 0,01 (Motulsky, 1971).

Este firesc să fie așa, deoarece în căsătoriile între heterozigoți există o pierdere continuă de gene anormale prin feții avortați selectiv. Dacă compensarea reproductivă completă va fi acceptată, efectul ei se va limita la creșterea ușoară a frecvenței purtătorilor. Aceasta va fi egală cu diferența între q^2 și $\frac{2}{3} q^2$.

În prezent există echilibru genic între rata de mutație și rata de eliminare. Deci $\mu = q^2$. Avortul selectiv scăzînd rata de eliminare de la q^2 la $\frac{2}{3} q^2$ va crește inițial frecvența genică în populație. Peste un număr mare (n) de generații însă se va stabili un nou echilibru $\left(\frac{2}{3} q_n^2 = q^2\right)$ și deci o nouă frecvență genică. Rezultatul va

Scanned with OKEN Scanner

fi creşterea moderată a purtătorilor. De exemplu, în galactozemie, în prezent $2pq = 0{,}006$, iar peste n generaţii $2pq = 0{,}0073$ (Motulsky, 1971).

Acesta este efectul la distanţă al diagnosticului prenatal şi al avortului selectiv. Dar este greu de conceput că peste un număr mare de generaţii (sute) profilaxia genetică va fi făcută în acelaşi mod. De aceea devine important studiul efectului pe termen scurt, de la o generaţie la alta.

Mayo a imaginat un model matematic care, deşi artificial, explică în cifre modificările mici ale frecvenţei genice de la o generaţie la alta. Calculul a fost făcut în funcţie de frecvenţa căsătoriilor între heterozigoţi pentru o mutaţie care în formă homozigotă are efecte letale, de fertilitatea purtătorilor şi în condiţiile compensării reproductive. S-a presupus că polimorfismul genic este menţinut fie de avantajul heterozigoţilor (diferenţe în fertilitate sau diferenţe în viabilitate) fie de rata mutaţiei spontane. Astfel în bolile cu avantaj selectiv (prin diferenţe de fertilitate) :

Tabelul 82

Modificările frecvenţei genice de la o generaţie la alta în bolile cu avantaj selectiv

Cuplu	Frecvenţă	Fertilitate	Genotipul copiilor			Valorile fertilităţilor c şi d.		
			AA	Aa	aa	I	II	III
AA × AA	α 2	b	$\alpha^2 b$			a	a	a
AA × Aa	2 $\alpha\beta$	c	$\alpha\beta c$	$\alpha\beta c$		a+n	a+n	a+n
Aa × Aa	β^2	d	1/4 $\beta^2 d$	1/2 $\beta^2 d$	1/4 $\beta^2 d$	a+2n	a	a+n
			α 1	β 1	γ 1			

α — este incidenţa genotipurilor normale în generaţia părinţilor.

α_1 — este incidenţa genotipurilor normale în prima generaţie filială.

β — este incidenţa heterozigoţilor în generaţia părinţilor.

β_1 — este incidenţa heterozigoţilor în prima generaţie filială.

n — este valoarea cu care creşte fertilitatea cuplurilor AA × × Aa şi Aa × Aa (avantaj selectiv). Mărimea ei a fost calculată din mărimile date ale lui α şi a. Au fost imaginate mai multe posibilităţi (modelul I, II şi III).

Scanned with OKEN Scanner

Din tabelul de mai sus se poate deduce că:

$$\frac{\alpha_1}{\beta_1} = \frac{\alpha^2 b + \alpha\beta c + 1/3\beta^2 d}{\alpha\beta c + 2/3\beta^2 d} = X \text{ şi } \alpha_1 = \frac{X}{1+X}$$

Înlocuind α, b, c şi d cu valori cunoscute se poate calcula α_1.

Tabelul 75

Modificările în frecvenţa genotipurilor aduse de avortul selectiv de la o generaţie la alta (Mayo, 1970)

α	a	u	Model	s	α_1
0,95				0,0256	0,94961
	1,50	0,04060	I		0,94959
		0,04276	II		0,94961
		0,04164	III		0,94960
	2,00	0,05409	I		0,94959
		0,05702	II		0,94961
		0,05552	III		0,94960
0,99				0,0050	0,98998
	1,50	0,00761	I		0,98998
		0,00769	II		0,98998
		0,00765	III		0,98998
	2,00	0,01015	I		0,98998
		0,01026	II		0,98998
		0,01020	III		0,98998

Deci consecinţele eliminării selective a tuturor homozigoţilor aa sînt în funcţie de valorile lui α şi β : fie foarte mici (cînd β este mai mare) fie absente (cînd β este mai mic).

Valorile lui α şi α_1 se pot calcula în acelaşi fel atît în bolile cu avantaj heterozigot prin diferenţe de viabilitate cît şi în bolile menţinute în populaţie doar prin rata mutaţiei spontane. Rezultatele sînt asemănătoare.

Bolile dominant autozomale

În bolile dominante autozomale, purtătorul unei singure gene patologice este afectat. Diagnosticul antenatal al unei afecţiuni dominante şi avortul selectiv vor elimina aşadar atît afecţiunea cît şi gena patologică. În condiţiile unei reuşite perfecte a sistemului

Scanned with OKEN Scanner

de monitorizare riscul de transmitere al genelor dominante ar trebui să devină zero, iar incidența bolilor dominant autozomale să fie redusă pînă la valoarea ratei mutațiilor spontane. Eradicarea genei anormale sau, cel puțin, scăderea incidenței ei pînă la valorile mutațiilor spontane necesită un număr de 4qn avorturi selective (q este frecvența genei anormale în populație, iar n este mărimea populației compusă din $\frac{n}{2}$ cupluri capabile de reproducere). Relația matematică a fost calculată pentru situația în care fiecare cuplu își propune ca scop reproductiv doi copii normali. În tabelul 75 s-a calculat numărul de avorturi necesare pentru a elimina mutațiile dominante dintr-o populație dată. Bineînțeles, în condițiile aplicării programului genetic în întreaga populație.

Tabelul 83

Numărul de avorturi necesare la o populație de un milion (compusă din 500 000 cupluri cu scop reproductiv de doi copii normali) pentru eradicarea indivizilor afectați.

Boala	Frecvența genică	Număr de avorturi necesare
Mod de transmitere: dominant autozomal		
Acondroplazia	0,00002	80
Epidermoliza buloasă Megacolonul Teleangiectaziile ereditare	0,0001	400
Porfiria	0,0002	800
Coreea Huntington	0,0005	2 000
Cataracta senilă și presenilă	0,002	8 000

Așa cum se observă din tabel, bolile cu transmitere dominant autozomală necesită un număr mic de avorturi. 80 de avorturi în acondroplazie sau 2 000 avorturi în coreea Huntington la o populație de 1 000 000. Se vor elimina astfel indivizii afectați și va scădea frecvența genică la rata mutațiilor spontane.

Pînă în prezent nu dispunem însă de nici o posibilitate pentru diagnosticul uterin al tulburărilor dominante, cu o excepție, a distrofiei miotonice, care poate să fie diagnosticată intrauterin indirect, datorită fenomenului de linkage.

Scanned with OKEN Scanner

Este necesară însă punerea la punct a unor tehnici directe de diagnostic. Dintre ele, mai importante ar fi tocmai acele metode care permit diagnosticul intrauterin al bolilor cu fertilitate normală sau aproape normală. Relaţia între incidenţa la naştere a unei afecţiuni, rata mutaţiilor spontane şi fertilitate este $\mu = \frac{1}{2}(1 - f)x$, în care μ este rata mutaţiilor spontane, f fertilitatea persoanelor afectate şi x incidenţa la naştere a bolii. Dacă fertilitatea este aproape normală şi presupunem 0,99, atunci $x = 200\,\mu$.

În cazul unei boli cu fertilitate mai mică, de exemplu acondroplazia, dacă $f = 0{,}20$, atunci $x = 2{,}5\mu$. Aceasta înseamnă că incidenţa la naştere a bolii se datoreşte în cea mai mare parte mutaţiilor spontane. Dar profilaxia genetică prospectivă se poate face atît prenatal cît şi în timpul vieţii individului.

De exemplu, în coreea Huntington primele semne de boală apar între vîrsta de 20 şi 80 de ani. Pînă în momentul apariţiei bolii, fertilitatea nu este afectată, astfel că un purtător al genei patologice poate avea mai înainte de îmbolnăvire unul, mai mulţi sau toţi copiii pe care şi-i doreşte. Dacă ar exista o metodă de identificare a acestor heterozigoţi mai înainte de perioada lor reproductivă, rezultatul ar fi asemănător cu cel obţinut prin diagnostic prenatal şi avort selectiv. Indivizii afectaţi vor fi avizaţi să nu aibă copii. În acest mod frecvenţa genică ar scade. Conform formulei anterioare, dacă $f = 0$, $x = 2\mu$. Deci incidenţa afecţiunii s-ar menţine în populaţia generală la nivele foarte joase şi acestea datorate numai mutaţiilor spontane.

Metoda diagnosticului retrospectiv:

Profilaxia prin această metodă este posibilă numai în cazul bolilor dominante autozomale cu penetranţă incompletă. Ea se aplică părinţilor normali, dar purtători ai caracterului patologic şi numai după ce au născut un copil afectat. Dacă notăm penetranţa cu K, riscul următorilor copii de a fi afectaţi este de $\frac{1}{2}$K pentru fiecare. Acest risc poate fi evitat, în prezent, prin sfătuirea cuplului să nu mai aibă copii sau, în viitor, prin monitorizarea sarcinilor şi avort terapeutic.

Eficienţa metodei poate să fie calculată după formula: $1 - \sum_{i=1}^{n} s_n \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (1 - A)^{i-1}$, în care A este înlocuit cu $\frac{1}{2}$K, iar s este apreciat din tabelul 80.

Dacă penetranţa este de 50%, proporţia cazurilor prevenite prin diagnostic retrospectiv devine 0,075 (Emery, 1970).

Scanned with OKEN Scanner

Bolile recesive legate de sex

Dintre toate categoriile de boli ereditare, bolile legate de sex oferă condiţii mai bune de aplicare a diagnosticului prenatal şi avortului selectiv. Astfel, în unele boli, hemizigoţii afectaţi şi femeile purtătoare pot fi detectaţi atît înainte cît şi după naştere prin metode directe (sindromul Lesch-Nyhan) sau indirecte (hemofilia). Chiar în bolile în care diagnosticul antenatal este imposibil, se poate face diagnosticul de sex, urmat de eliminarea tuturor feţilor masculini cu şansă (de 50%) de a fi afectaţi.

Aşa cum am văzut în capitolul transmiterea caracterelor ereditare, toţi băieţii unui afectat vor fi normali şi toate fetele purtătoare. Cînd mama este purtătoare, 50% dintre băieţi vor fi afectaţi şi 50% dintre fete vor fi purtătoare. În general însă, fertilitatea hemizigoţilor este foarte mică sau nulă (boli letale genetic), astfel că problemele cele mai importante în profilaxia acestor boli le ridică femeile purtătoare. O purtătoare a unei mutaţii recesive pe unul din cromozomii de sex, în mod normal, are şansă de 0,5 de a avea un băiat şi de 0,5 ca acesta să fie afectat. Şansa de a avea o fiică este de asemeni de 0,5, iar riscul ca aceasta să fie de asemeni purtătoare este de 0,5. În familiile cu doi copii numai fiica are o probabilitate de 0,5 de a transmite mai departe mutaţia. În familiile în care toţi feţii masculini vor fi avortaţi, cele două fiice, fiecare cu probabilitatea de 0,5 de a fi purtătoare, vor transmite împreună o cantitate dublă de gene anormale (medie = 1).

În profilaxia acestor boli ereditare însă putem adopta mai multe atitudini în funcţie de boală, de posibilitatea de detectare pre- şi postnatală a heterozigoţilor. Fiecare din ele va avea un alt răsunet asupra frecvenţei genice şi a sănătăţii publice.

Programul de avort selectiv poate prevede :

1. Avortarea tuturor feţilor de sex masculin ;
2. Avortarea exclusivă a feţilor masculini afectaţi ;
3. Avortarea feţilor masculini afectaţi şi a feţilor feminini heterozigoţi.

Aceste trei atitudini pot fi aplicate în condiţiile următoare :

a) Diagnosticul prospectiv al tuturor heterozigotelor înainte de perioada reproductivă ;

b) Diagnosticul retrospectiv al heterozigotelor (după naşterea unui copil afectat) cu scop reproductiv de 2 copii, indiferent dacă sînt normali sau afectaţi ;

c) Diagnosticul retrospectiv al heterozigotelor cu scop reproductiv de 2 copii sănătoşi.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele aplicării acestor modele de profilaxie genetică şi influenţa lor asupra incidenţei băieţilor afectaţi şi a prevalenţei heterozigotelor au fost calculate în tabelul 84.

Tabelul 84

Efectele la distanţă (după un număr mare de generaţii) ale avortului selectiv pentru o afecţiune recesivă legată de sex (Fraser, Gr., citat de Motulski, 1971)

	Incidenţa (x) a bărbaţilor afectaţi la naştere cînd se stabileşte un nou echilibru (iniţial x = 3 m)				Prevalenţa (y) femeilor heterozigote cînd se atinge un nou echilibru (iniţial y = 4 m)		
	A	B	C		A	B	C
1.	0,33 x	x	1,67 x	1.	$y + \frac{ny}{2}$	1,14 y	2,29 y
2.	0,33 x	0,94 x	1,21 x	2.	1,5 y	1,04 y	1,5 y
3.	0,33 x	0,85 x	0,85 x	3.	0,5 y	0,89 y	0,89 y

Modele: 1. Avort selectiv al tuturor feţilor masculini;
2. Avort selectiv al feţilor afectaţi;
3. Avort selectiv al feţilor masculini afectaţi şi feminini heterozigoţi.

Condiţii: A. Diagnostic premarital al heterozigoţiei la mamă; reproducerea încetează după naşterea a 2 copii normali;

B. Diagnostic retrospectiv al heterozigoţiei mamei: reproducerea încetează după naşterea a doi copii indiferent dacă sînt sau nu normali;

C. Diagnostic retrospectiv al heterozigoţiei la mamă: reproducerea încetează după naşterea a doi copii normali.

x = incidenţa bărbaţilor afectaţi;
y = prevalenţa femeilor heterozigote;
m = rata mutaţiei;
n = numărul de generaţii după introducerea avortului selectiv.

S-a considerat că afecţiunea este genetic letală. În acest caz, frecvenţa bărbaţilor afectaţi la naştere este 3 m, iar prevalenţa heterozigoţilor de 4 m (m = rata mutaţiei spontane).

Rezultatele au fost calculate după un număr mare de generaţii „n", în momentul în care se presupune că s-a stabilit un nou echilibru genic, ca rezultat al metodei de profilaxie introdusă.

Din analiza rezultatelor din prima jumătate a tabelului, se observă că cea mai mare reducere a incidenţei la naştere a afec-

Scanned with OKEN Scanner

taţilor se obţine prin metoda diagnosticului prospectiv a heterozigotismului mamei. Este metoda ideală. Dar şi cel mai greu de aplicat. Dar ea nu poate reduce — nici chiar în situaţia A3 — incidenţa afectaţilor sub $\frac{1}{3}$ din valoarea iniţială. Astfel, incidenţa de 0,33 X nu se poate atribui decît ratei mutaţiilor spontane. Celelalte două metode scad foarte puţin (în 3B şi 3C), nu modifică (în 1B) sau chiar cresc (în 1C şi 2C) incidenţa bărbaţilor afectaţi. Creşterea rezultă bineînţeles din creşterea prevalenţei heterozigotelor în populaţia generală. (Se poate observa în tabel că cele mai mari valori ale lui x şi y se întîlnesc în situaţia 1C).

În ceea ce priveşte prevalenţa femeilor heterozigote, valorile mai mici se datoresc avortului selectiv atît al feţilor masculini afectaţi cît şi a celor feminini purtători (model 3). Scăderile sînt însă mici. Modelul 1 creşte cel mai mult valoarea lui y. Astfel în varianta 1A, cu fiecare generaţie, y va creşte cu $\frac{1}{2}$ din valoarea lui iniţială. Toate variantele modelului 1 cresc mult prevalenţa femeilor heterozigote, iar această creştere poate avea o influenţă disgenetică.

Observînd întregul tabel, modelul 3 oferă cele mai avantajoase rezultate : scade incidenţa afectaţilor şi nu creşte numărul de heterozigote. Acest model este însă şi cel mai discutabil. Este foarte greu de acceptat, ca regulă generală — avortul selectiv al feţilor feminini heterozigoţi, alături de cel al feţilor afectaţi. Femeile purtătoare vor fi normale fenotipic. Ele pot fi sfătuite să nu aibă copii şi, în acest caz, rezultatul din punct de vedere al cantităţii de gene afectate transmise va fi identic cu cel al avortului selectiv. Apoi sarcinile lor pot fi monitorizate.

Modelul 2 rămîne astfel cel mai logic. Bineînţeles, el se poate aplica numai la acele afecţiuni în care se poate determina genotipul fătului masculin.

În afara metodei avortului selectiv, în categoria bolilor legate de sex, într-un viitor apropiat se va putea face un alt tip de profilaxie genetică, mai simplă şi deosebit de eficace. Aceasta numai în momentul în care se vor putea diferenţia vital spermatozoizii purtători de X de cei purtători de Y. Astfel, bărbaţii afectaţi vor avea numai băieţi sănătoşi, iar femeile purtătoare fecundate artificial cu spermatozoizi purtători de X vor da naştere numai la fete homozigote normale.

Metoda va înlocui astfel avortul selectiv al feţilor afectaţi sau purtători.

Scanned with OKEN Scanner

XXII

TACTICA ŞI STRATEGIA SFATURILOR GENERALE

Mc Kusick (1969) spunea că *sfaturile genetice ca oricare altă prognoză medicală trebuie să fie o parte integrală a practicii medicinii clinice*. Noi sîntem de acord cu el. Sfaturile genetice nu pot fi date decît de un medic. Am început cu acest aspect, poate surprinzător, deoarece nu de puţine ori s-a spus că cel mai indicat ar fi un biolog cu profunde informaţii genetice şi cu o suficientă cultură medicală (Reed, 1968). Afirmaţia lui Reed este valabilă însă doar pentru acele ţări în care, din considerente diverse, medicii nu se îndreaptă spre genetică. Se pare însă că această situaţie se va schimba şi, aşa cum este şi firesc, sfaturile genetice vor figura printre preocupările majore ale medicilor.

Dar poate orice medic să dea un sfat corect? Da, deseori, dacă are o pregătire genetică suficientă. Cel mai indicat este medicul care cunoaşte probandul şi familia lui. El se bucură de încrederea părinţilor şi are toate şansele de a fi ascultat.

Cu toate acestea credem că, de multe ori, un sfat corect se poate da numai într-un centru specializat situat într-o mare clinică, cu largi posibilităţi de investigaţie. Numai în asemenea condiţii se pot face cercetări citogenetice, se pot detecta heterozigoţii şi se pot depista prenatal erorile înnăscute de metabolism sau anomaliile cromozomiale.

Geneticianul trebuie să fie şi un bun psiholog. El discută cu oamenii care au nivele educaţionale diferite, posibilităţi de înţelegere variate şi reacţii psihologice inegale. La rîndul lui el trebuie să înţeleagă suferinţa şi reacţiile posibile ale omului din faţa sa. Situaţia lui este, deseori, ingrată. Trebuie să discute de pe poziţiile geneticii şi în acelaşi timp să lupte cu prejudecăţile şi cu informaţiile anterioare ale părinţilor. Deseori ele sînt atît de înrădăcinate încît are nevoie de tact şi de răbdare pentru a rectifica părerile eronate anterioare al interlocutorilor săi (Reed, 1964).

Scanned with OKEN Scanner

După ce a analizat toate datele și a stabilit riscul recurenței, geneticianul prezintă celor interesați concluziile sale. În prealabil, pregătește părinții.

Uneori părinții nu cer nici o explicație asupra cauzelor care au dus la apariția unui copil anormal, dar de cele mai multe ori vor să știe cît mai mult despre geneza tulburării. Deseori informațiile lor sînt contradictorii și inexacte. Au mers din medic în medic cerînd fiecăruia o părere și în cele din urmă au propria lor convingere. Acesta este grupul părinților care pun cele mai dificile probleme. În general însă părinții sînt neliniștiți. Din fericire geneticianul se găsește foarte des în situația de a-i calma. El trebuie să explice părinților că mutațiile sînt un fenomen natural și frecvent. Dacă părinții au un nivel educațional ridicat, le poate explica ceva mai amănunțit ce înseamnă o mutație, cît de des apare și ce urmări are.

Dacă părinții au avut sau au un copil cu o malformație congenitală complexă, de origină incertă, li se poate spune că noi nu sîntem din punct de vedere biologic decît o specie animală, care se supune acelorași legi ca și restul lumii vii. Ca atare, că frecvența accidentelor genetice și embrionare este, și nici n-ar putea fi altfel, mare. Numai foarte rar, atunci cînd părinții au o cultură biologică, se vor da și cîteva date. De pildă, li se poate spune că numai 30% dintre ouălele fecundate își vor continua evoluția și vor duce la dezvoltarea unor copii normali. Dintre ceilalți 70% un procent foarte mic va evolua și va genera contigentul copiilor malformațiilor (Hertig și colab., 1959). Restul vor dispare : 30% înainte de perioada de implantare, 27% în a doua săptămînă, 8% între a treia și a șasea săptămînă și 2—3% mai tîrziu. Selecția naturală elimină astfel imensa majoritate a produșilor de concepție anormali.

După această introducere, geneticianul prezintă riscul.

Dar cum ? Să prezinte părinților pur și simplu cifrele : 25% sau 10% să spunem și părinții sînt lăsați să decidă singuri sau geneticianul participă alături de ei la luarea unei decizii ? Părerile sînt împărțite. Mulți geneticieni preferă să ofere părinților o cifră simplă. Ei susțin că părinții sînt cei care hotărăsc. Părinții sînt în cele din urmă cei care își asumă un anumit risc. Apoi, ceea ce pare acceptabil pentru un părinte este cu totul inacceptabil pentru altul.

Dar este oare corect ca geneticianul să nu ia parte la decizia părinților? Nu cumva obiectivitatea lui este doar aparentă și în fond îi este teamă de responsabilități ? Ar fi greu de spus. *Sigur se poate afirma că datoria geneticianului nu este să hotărască, ci doar să sfătuiască.* Poate fi lăsată însă toată sarcina deciziei doar pe „umerii părinților" ? (Wallace, 1971). Wallace spunea cîndva

Scanned with OKEN Scanner

că este neloial să lăsăm pe părinţi să hotărască singuri. „Umerii noştri ar trebui să fie de ajuns de largi pentru a purta blamarea în cazul în care am sfătuit un părinte să aibă un copil şi acesta a fost anormal. Nu este aceasta o uşurare pentru părintele care altfel s-ar fi simţit toată viaţa vinovat pentru că n-a fost în stare să aprecieze corect riscul?“ Şi să considerăm şi eventualitatea că părintele are un copil normal: fără discuţia cu noi ar fi rămas fără copii, adaugă tot el.

Noi luăm parte la decizia părinţilor, dar hotărîrea finală este a lor. Nu de puţine ori pleacă cu o decizie şi ulterior o schimbă. Niciodată însă nu trebuie să impunem sau să încercăm să impunem părinţilor o anumită atitudine.

Hotărîrea poate fi influenţată şi de felul cum este prezentat riscul: pesimist sau optimist. Se poate spune de pildă că riscul reapariţiei unei malformaţii este de 5% sau 10%. Aceasta este o prezentare pesimistă. La fel de bine se poate spune însă că viitorul copil are 95% sau 90% şanse de a fi normal. Gordon (1971) prefera ultima modalitate. Noi credem că discuţia cu părinţii ar trebui să fie mai nuanţată. Dacă nu vor copii, optăm pentru prima alternativă. Dacă vor, utilizăm modul optimist.

Problemele celui care dă un sfat genetic încep în momentul în care părinţii întreabă cine este „vinovat“ de naşterea unui copil anormal. Şi această întrebare apare aproape întotdeauna. Răspunsul nu va influenţa numai atitudinea părinţilor în faţa unei noi sarcini, ci deseori însuşi destinul căsătoriei.

Firește, nimeni nu este „vinovat“ și acest fapt trebuie spus clar părinţilor. Chiar atunci cînd unul este purtătorul unei mutaţii genice cu efecte detrimentale sau al unei translocaţii cromozomiale, el nu are nici o „vină“. Asemenea anomalii sînt accidente naturale frecvente şi imprevizibile. Nimeni nu ştie însă cum vor reacţiona părinţii. S-ar putea ca soţul indemn să vrea cu orice preţ un copil normal şi atunci să divorţeze. O asemenea posibilitate nu trebuie trecută niciodată cu vederea, chiar atunci cînd soţii declară că existenţa unui „vinovat“ nu va influenţa căsătoria. De aceea, din prundeţă se recomandă ca situaţia să fie comunicată numai purtătorului. El este singurul care are dreptul de a hotărî dacă va discuta cu partenerul său şi dacă va avea sau nu copii.

Cei mai mulţi părinţi acceptă şi ca atare urmează sfatul geneticianului, chiar dacă nu întotdeauna înţeleg foarte clar semnificaţia riscului. Insistăm asupra acestei idei, aşa cum remarcau Leonard şi colab., (1972). Mulţi părinţi nu înţeleg exact semnificaţia valorilor. În seria lui constituită din 61 de cupluri, numai 37

Scanned with OKEN Scanner

au putut să ia o decizie responsabilă. De aceea, cînd avem dubii asupra capacității de înțelegere a părinților, ar fi util să discutăm din nou cu ei. Emery și colab., (1970) preferă să nu discute cu părinții care au născut de curînd un copil malformat dacă, bineînțeles, nu este o urgență. În asemenea circumstanțe, ei sînt șocați și tind să mărească riscul prezentat de genetician. Hotărîrea părinților este, de cele mai multe ori, cea așteptată.

S-a apreciat că aproximativ două treimi dintre părinții cu risc mare renunță să aibă copii, în timp ce numai un sfert dintre părinții cu risc mic iau aceeași atitudine.

Este totuși greu de înțeles de ce o treime dintre părinții care au un risc important de a avea un nou copil afectat își planifică totuși un alt urmaș. Se pare că părinții își asumă acest risc în trei cazuri: cînd copilul poate beneficia efectiv de tratament ca în fenilketonurie sau în boala lui Hirschprung; cînd tulburarea este relativ ușoară, (polidactilie, albinism); cînd, acesta este un aspect paradoxal, copilul are toate șansele să fie eliminat în primii ani de viață, (atrofia musculară progresivă infantilă), rinichiul polichistic infantil (Carter și colab., 1971). Așa cum era de așteptat, o parte dintre ei au avut din nou copii anormali. Frecvența era mare în grupa cu risc crescut (1/6) și mică în grupa cu risc acceptabil (1/50).

Așa cum observa Carter, cîteva mame au născut copii cu tulburări cu totul deosebite de cele ale primilor copii. Asemenea cazuri sînt impredictibile. Nu există nici un element care să sugereze că, după nașterea unui copil cu malformații cardiace, se va naște unul cu atrezie esofagiană, sau că după nașterea unui copil cu anencefalie se va naște unul cu trizomie D. Se crede că incidența acestor malformații este cea așteptată teoretic printre mamele în vîrstă de 32 de ani, indiferent dacă au mai avut sau nu copii anormali. De acord cu Carter; este foarte greu însă să explici părinților acest fenomen.

Unii părinți se resemnează și adoptă unul sau mai mulți copii. Numai în mod excepțional două cupluri au acceptat însămînțarea artificială. Adopțiunea poate fi sugerată, dar nu și însămînțarea artificială. Ultima metodă nu este acceptată decît de un număr extrem de mic de cupluri și ca atare nu este luată în discuție, cel puțin nu este sugerată de genetician.

După nașterea unui copil anormal, părinții vor să știe care sînt perspectivele lui, în ce măsură va deveni un dependent social. Dacă etiologia este cunoscută, geneticianul este într-o situație privilegiată. El poate explica părinților cauza și factorii care favorizează apariția înapoierii mentale. Totul trebuie făcut cu tact,

Scanned with OKEN Scanner

fără a supraestima sau subestima gravitatea tulburării și a eventualelor malformații somatice asociale.

Deseori este vorba de un copil cu sindrom Down. Evoluția lui este bine cunoscută, așa încît se pot contura cu multă probabilitate perspectivele. Părinții vor ști că copilul lor va avea o bună memorie, că va fi vesel și sociabil, dar labil și stîngaci, că va putea învăța o meserie oarecare care cere doar reflexe condiționate, dar că niciodată nu va deveni un independent social. Coeficientul de inteligență se va dezvolta ceva mai bine în primii ani, dar ulterior evoluția lui se va opri. Este preferabil însă ca părinții să fie îndreptați spre un centru de specialitate care are posibilitatea de a urmări evoluția copilului și de a găsi cele mai adecvate mijloace pentru orientarea lui.

Odată cu stabilirea riscului recurenței misiunea geneticianului pare terminată. Și cei mai mulți geneticieni se opresc aici. Este datoria geneticianului totuși de a discuta cu colegii lui care cunosc sau îngrijesc familia copilului consecințele imediate sau tardive ale prezenței unui handicapat genetic.

Tips și Lynch (1968) au atras în mod deosebit atenția asupra atitudinii părinților și copiilor neafectați față de copilul bolnav. În momentul în care frații sănătoși recunosc tulburarea își schimbă atutidinea, devin protectori sau dimpotrivă încearcă un sentiment de rușine și neagă existența oricărui fel de înrudire cu copilul anormal.

La rîndul lor, părinții reacționează diferit. Uneori familia se unește și mai strîns pentru a crește în condiții cît mai bune copilul handicapat. Alteori, mai ales atunci cînd se știe cine este „vinovat", familia se destramă. Soțul, genetic indemn, pleacă cu speranța că dintr-o nouă căsătorie va avea copii normali. Chiar dacă părinții nu se despart, relațiile dintre ei, sau dintre fiecare dintre ei, cu rudele celuilalt se pot deteriora. Ei caută în fiecare din tulburările mai mult sau mai puțin banale ale uneia dintre rudele soțului, acele gene care au dus la apariția defectelor propriului lor copil. Situația devine uneori „explozivă" și rezolvarea ei cere mult timp. Nu de puține ori geneticianul poate aduce soluția cea mai bună și de el poate depinde stabilitatea familiei.

Am vrea să discutăm o altă problemă deosebit de importantă : trebuie spus oare adevărul întotdeauna părinților? Vom începe cu mult dezbătuta problemă a bărbaților YY. Se știe acum, datorită unor mari cercetări citogenetice efectuate printre nou-născuți că anomalia este relativ frecventă : $1{,}2‰$. Se pare că există variații geografice destul de importante. Se știe, de asemenea, că incidența aceleiași anomalii este semnificativ mai mare în seriile

Scanned with OKEN Scanner

constituite din delincvenţi înapoiaţi mental, de talie înaltă. În unele serii a ajuns la 20%. În majoritatea studiilor a fost sub 10%. Valorile sînt condiţionate de criteriile utilizate. Dacă s-a ţinut seama, alături de delincvenţă, doar de talie, frecvenţa a oscilat între 1 şi 8%. Cînd s-au adăugat şi tulburările psihice, frecvenţa a ajuns la 20% sau chiar ceva mai mult. Printre handicapaţii mental ca şi printre psihopaţi, incidenţa nu este mai mare decît în populaţia generală.

Se degajă astfel următoarea concluzie : bărbaţii YY au uneori tendinţă la agresivitate şi sînt, tot uneori, înapoiaţi mental. Dar, deşi frecvenţa la naştere a bărbaţilor YY este destul de ridicată, cercetările intense făcute în unele ţări : ca în Scoţia de pildă, n-au dus decît la descoperirea unui număr redus de bărbaţi YY (2% în Scoţia). Ne întrebăm atunci, firesc, unde sînt ceilalţi. Răspunsul, după părerea lui Court-Brown (1968), nu poate fi decît unul singur : în populaţia generală. Ei sînt bine integraţi şi nu constituie o problemă socială. Deci, imensa majoritate sînt „normali“ (ei sînt sterili, dar acesta este alt aspect care nu intră în discuţia de faţă). Deseori sînt descoperiţi incidental.

În asemenea circumstanţe trebuie să spunem sau nu părinţilor că au un băiat YY? Sau este justificat să dezvăluim unui bărbat, care nu prezintă tulburări de comportament, că are un gonozom Y în plus ? Cei mai mulţi geneticieni cred că nu. Nu are nici un rost să traumatizăm nici părinţii, nici copilul. Aceasta nu exclude însă obligaţia forurilor care răspund de educaţia copiilor de a supraveghea special, dar discret, băieţii YY.

Ceva mai simplă este situaţia femeilor XXX. Şi frecvenţa lor în populaţia generală este destul de mare. Printre femeile înapoiate mental, frecvenţa creşte pînă la 4,3‰. Imensa majoritate sînt însă normale (şi fertile). De aceea, nu se va spune niciodată părinţilor că au o fată citogenetic anormală. Dacă însă este vorba despre o femeie care vrea să nască şi întîmplător se descoperă aberaţia gonozomială, problema se complică. S-au citat mai multe femei XXX care au născut copii cu anomalii gonozomiale : XXY, XX/XXX (Barr, 1969). Riscul pare destul de mic. Din prudenţă totuşi, dacă este posibil, se va studia structura citogenetică a embrionului. Mamei nu trebuie însă să i se spună că este purtătoarea unei aberaţii cromozomiale.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXĂ

Scanned with OKEN Scanner

BOLILE EREDITARE CU TRANSMITERE MENDELEEANĂ

În anexa care urmează am inclus cele mai importante tulburări ereditare. Selecția lor implică ca orice selecție un coeficient de subiectivism mai mult sau mai puțin important.

Credem însă, că am reușit să alegem cea mai mare parte dintre bolile ereditare care pot fi întîlnite în clinică. Bineînțeles sindroamele rare — se cunosc pînă acum mai mult de 1 800 de boli ereditare — au fost omise.

Clasificarea lor rămîne însă punctul cel mai discutabil. O boală poate fi inclusă într-un grup nosologic sau altul, în funcție de intensitatea unui simptom sau semn, sau ceea ce consideră observatorul că este mai important.

Scanned with OKEN Scanner

I. Metabolismul aminoacizilor

Acidemia izovalerică	Recesiv autozomal
Aciduria arginino-succinică	Recesiv autozomal
Alcaptonuria	Recesiv autozomal
β mercaptolactat-cisteinuria	Recesiv autozomal
Boala Hartnup	Recesiv autozomal
Boala „scutecelor albastre"	Recesiv autozomal
Boala „urinilor cu miros de sirop de arţar"	Recesiv autozomal
Carnozinemia	Recesiv autozomal
Citrulinemie-citrulinurie	Recesiv autozomal
Cistationemia cu cistationurie (Harris)	Recesiv autozomal
Cistinoza (Abderhalden-Lignac)	Recesiv autozomal
Cistinuria tip I	Recesiv autozomală
tip II	Ereditate incomplet recesivă
Deficienţa în sulfit-oxidază	Recesiv autozomal
Deficit în carbamil fosfat sintetază	Recesiv autozomal
Fenilcetonuria	Recesiv autozomal
Glicinoza	Recesiv autozomal
Glicinuria	Dominant autozomal
Hidroxikinureninuria	Recesiv autozomal
Hidroxiprolinemia	Recesiv autozomal
Hiperacidemie glutamică	Recesiv autozomal
Hiperamoniemia	Recesiv autozomal
Hiper β-alaninemia	Recesiv autozomal
Hiperlizinemia	Recesiv autozomal
Hipermetioninemia	Recesiv autozomal
Hiperolinemia	Recesiv autozomal
Hipersarcozinemia	Recesiv autozomal
Hiperserotoninemia	Recesiv autozomal
Hipertirozinemia	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Hipervalinemia	Recesiv autozomal
Histidinemia	Recesiv autozomal
Homocistinemia cu homocistinurie	Recesiv autozomal
Intolereanţa ereditară la lizină	Recesiv autozomal
Kinureninuria	Dominant autozomal
Sarcozinemia	Recesiv autozomal
Sindromul oculo-cerebral (Lowe)	Recesiv legat de sex sau Dominant autozomal cu limitare la sex.
Sindromul Toni-Debré-Fanconi idiopatic	Recesiv autozomal
Tirozinoza cu ciroză congenitală (Sakai)	Recesiv autozomal
Triptofanemia	Recesiv autozomal

II. Metabolismul proteinelor

Acatalazia	Recesiv autozomal
Agamaglobulinemia congenitală (boala Bruton)	Recesiv legat de sex
Agamaglobulinemia tip Elveţia I	Recesiv legat de sex
Agamaglobulinemia tip Elveţia II	Recesiv autozomal
Analbuminemia	Recesiv autozomal
Creşterea activităţii pseudocolinesterazei	Recesiv autozomal
Defectul de colinesterază	Recesiv autozomal
Deficienţa de pseudocolinesterază	Recesiv autozomal
Deficitul de inhibitor al C-l-esterazei	Dominant autozomal
Sindromul Wiskott-Aldrich	Recesiv legat de sex.

III. Tulburările metabolismului glucidelor

Diabetul galactozic prin defect de galactokinază	Recesiv autozomal
Fructozuria esenţială prin deficit de kinază	Recesiv autozomal
Galactozemia prin defect de uridil-transferază	Recesiv autozomal
Glicozuria renală ereditară	Dominant autozomal neregulat

Scanned with OKEN Scanner

Intoleranţa ereditară la fructoză prin defect de aldolază	Recesiv autozomal sau Dominant autozomal neregulat
Intoleranţa ereditară la izomaltoză	Recesiv autozomal
Intoleranţa ereditară la lactoză	Recesiv autozomal
Intoleranţa ereditară la zaharoză	Recesiv autozomal
Malabsorbţia galactozei	Recesiv autozomal
Malabsorbţia glucozei	Recesiv autozomal
Pentozuria benignă esenţială	Recesiv autozomal

Glicogenozele

Tip I — boala von Gierke	Recesiv autozomal
Tip II — glicogenoza generalizată (boala Pompe)	Recesiv autozomal
Tip III — dextrinoza (boala Cori)	Recesiv autozomal
Tip IV amilopectinoza (boala Andersen)	Recesiv autozomal
Tip V — deficitul de fosforilază musculară (sindromul Mc Ardle)	Recesiv autozomal
Tip VI — deficitul de fosforilază hepatică	Dominant autozomal Recesiv autozomal
Tip 0 — deficienţa de glicogen sintetază	Recesiv autozomal

IV. **Tulburările metabolismului lipidelor**

Abetalipoproteinemia	Recesiv autozomal
Analfalipoproteinemia (boala din Tanger)	Recesiv autozomal
Deficienţa de lecitin-colesterol-aciltransferază	Recesiv autozomal
Hiperlipemia indusă de grăsimi (tip I Fredickson sau boala Bruger-Grutz)	Dominant autozomal cu penetranţă incompletă sau Recesiv autozomal cu manifestări minore la heterozigoţi

Scanned with OKEN Scanner

Hipercolesterolemia familială esenţială (tip II Fredicksen)	Dominant autozomal sau Dominant autozomal incomplet
Hiperlipemia mixtă tip III Fredicksen	Dominant autozomal
Hiperlipidemia mixtă tip V Fredicksen	Dominant autozomal
Lipodistrofia Baradinelli	Recesiv autozomal

Tulburările metabolismului steroizilor

Sindromul adreno-genital	
— defectul de 21-hidroxilază	Recesiv autozomal
— defectul de 11-hidroxilază	Recesiv autozomal
— defectul de 3 β-hidroxidehidrogenază	Recesiv autozomal
— defectul de 17 — hidroxilază	Recesiv autozomal
Boala Prader (hiperplazia lipoidă a suprarenalelor)	Recesiv autozomal

V. Tulburările mucopolizaharidelor acide şi glicolipidelor

Mucopolizaharidozele

Mucopolizaharidoza I — boala Hurler	Recesiv autozomal
Mucopolizaharidoza II — boala Hunter	Recesiv legat de sex
Micopolizaharidoza III — boala Sanfilippo sau oligofrenia polidistrofică	Recesiv autozomal
Mucopolizaharidoza IV — boala Morquio	Recesiv autozomal
Mucopolizaharidoza V — boala Ullrich-Scheie	Recesiv autozomal
Mucopolizaharidoza VI — boala Maroteaux Lamy	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Mucolipidozele

Fucozidoza	Recesiv autozomal
Gangliozidoza cu G_{M1}, tip I	Recesiv autozomal
Gangliozidoza cu G_{M1}, tip II	Recesiv autozomal
Manozidoza	Recesiv autozomal
Mucolipidoza I	Recesiv autozomal
Mucolipidoza II	Recesiv autozomal
Mucolipidoza III	Recesiv autozomal
Sulfatidoza juvenilă	Recesiv autozomal

Sfingolipidozele

Boala Fabry	Recesiv legat de sex
Boala Farber-Uzman	Recesiv autozomal
Boala Gaucher	Recesiv autozomal Dominant autozomal (rar)
Boala Niemann-Pick	Recesiv autozomal
Boala Sandhoff	Recesiv autozomal
Boala Spielmeyer-Vogt (forma juvenilă)	Recesiv autozomal
Boala Wolman	Recesiv autozomal
Idioțiile amaurotice. Boala Tay-Sachs	Recesiv autozomal
Leucodistrofia globoidă prin defect de sulfat-transferază (boala Krabbe)	Recesiv autozomal
Leucodistrofia metacromatică (boala Scholtz)	Recesiv autozomal
Sindromul Refsum.	Recesiv autozomal

VI. Erori ereditare ale metabolismului pigmenților

Metabolismul bilirubinei

Boala Crigler-Najjar	Recesiv autozomal
Boala Gilbert	Dominant autozomal
Sindromul Dubin-Johnson	Dominant autozomal
Sindromul Rotor	Dominant autozomal cu manifestare neregulată.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul melaninei

Albinismul	Recesiv autozomal
1. prin defect de tirozinoză	
2. prin defect de transferază	
Albinismul ocular (tip Forsius-Eriksson)	Recesiv legat de sex
Sindromul Chediak-Hogaski	Recesiv autozomal
Sindromul Waadenburg-Klein	Dominant autozomal cu penetranță variabilă.

Metabolismul porfirinei

Coproporfiria ereditară	Recesiv autozomal
Porfiria cutanată tardivă	Recesiv autozomal
Porfiria eritropoetică congenitală (Günther)	Dominant autozomal
Porfiria hepatică	Recesiv autozomal
Protoporfiria eritropoetică	Recesiv autozomal

VII. **Erori ereditare ale metabolismului pirimidinei și purinei**

Aciduria orotică	Recesiv autozomal
Boala Lesh-Nyhan (gută infantilă cu allopurinol)	Recesiv legat de sex
Hiperuricemia (guta)	Dominant autozomal cu penetranță mai mică la femei
Pseudouridinuria	Recesiv autozomal
Xantinuria	Recesiv autozomal

VIII. **Tulburările metabolismului apei și electroliților**

Diabetul insipid ereditar pitresinosensibil (2 forme)	1) Dominant autozomal 2) Recesiv legat de sex
Diabetul insipid ereditar pitresinorezistent	Recesiv legat de sex Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul sodiului și potasiului

Diabetul salin renal (Fanconi)	Recesiv autozomal
Hipoaldosteronismul congenital	Recesiv autozomal
Hipopotasemia cronică idiopatică cu hiperpotasiurie (sindrom Barterr)	Recesiv autozomal
Paralizia periodică familială cu hiperpotasemie (adinamia ereditară episodică ; boala Garmstorp)	Dominant autozomal
Paralizia periodică familială cu hipopotasemie (Westphal)	Dominant autozomal (mai frecventă și mai gravă la bărbați)
Pseudohipoaldosteronismul	Recesiv legat de sex

Metabolismul cuprului

Degenerescența hepato-lenticulară (Wilson)	Recesiv autozomal

Metabolismul fierului

Atransferinemia ereditară	Recesiv autozomal
Hemocromatoza idiopatică primară	Recesiv autozomal

Metabolismul iodului

Defectul de captare a iodului de către tiroidă	Recesiv autozomal
Defectul de organificare	
1) gușa cu insuficiență tiroidiană	Recesiv autozomal
2) gușa cu surditate (sindrom Pendred)	Recesiv autozomal
Defectul de cuplare a iodotirozinelor în iodotironine	Recesiv autozomal
Defectul de dehalogenare a iodotironinelor	Recesiv autozomal
Hipotiroidia cu prezența iodoproteinelor anormale în ser	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Rahitismele vitamino-rezistente idiopatice

Hipofosfatazia (Rathbun)	Recesiv autozomal
Pseudorahitismul comun (Prader)	Recesiv autozomal
	Dominant autozomal cu penetranță incompletă (?)
Rahitismul vitamino-rezistent hipofosfatemic familial primitiv (Royer, tip I)	Dominant incomplet legat de sex.

Scanned with OKEN Scanner

Acheiropodia	Recesiv autozomal
Acondrogeneza	Recesiv autozomal
Acondroplazia	Dominant autozomal
Acrocefalopolisindactilia tip I Noack	Dominant autozomal
Acrocefalopolisindactilia Tip II Carpenter	Recesiv autozomal
Acrocefalopolisindactilia tip III	Dominant autozomal
Acrocefalosindactilia Apert	Dominant autozomal
Acrocefalosindactilia Saethre tip III	Dominant autozomal
Acrocefalosindactilia Waardenburg, tip IV	Dominant autozomal
Acrocefalosindactilia Pfeiffer tip V	Dominant autozomal
Acrodisplazia epifizară Thiemann	Recesiv autozomal
Acrodisplazia epifizo-metafizară (Brailsford)	Dominant autozomal
Acroosteoliza falangiană	Dominant autozomal
Acroosteoliză multicentrică	Dominant autozomal
Acroosteoliză tarsocarpiană cu nefropatie	Dominant autozomal
Adactilia şi oligodactilia	Dominant autozomal
Amélia	Recesiv autozomal (unele cazuri)
Arachnodactilia (izolată)	Dominant autozomal
Brahidactilia	Dominant autozomal
Camptodactilia	Dominant autozomal
Cherubism	Dominant autozomal cu expresivitate variabilă.
Clinodactilia	Dominant autozomal
Condrodisplazia metafizară Jansen	Dominant autozomal
Condrodisplazia metafizară Mc Kusick	Recesiv autozomal
Condrodisplazia metafizară Schmidt	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Condrodisplazia metafizară cu malabsorbţie şi neutropenie	Dominant autozomal
Condrodisplazia metafizară cu timolimfopenie	Recesiv autozomal
Condrodisplazia punctată	Recesiv autozomal
Craniostenoza	Dominant autozomal
Deformitatea Madelung	Dominant autozomal
Discondrosteoza Leri-Weill	Dominant autozomal
Disostoza cranio-carpo-tarsală	Dominant autozomal
Disostoza craniofacială (Crouzon)	Dominant autozomal
Disostoza mandibulofacială Trecher-Collins-Franceschetti	Dominant autozomal cu expresivitate variabilă
Displazia chondroectodermală (Ellis van Creveld)	Recesiv autozomal
Displazia cleidocraniană	Dominant autozomal cu expresivitate variabilă
Displazia congenitală spondiloepifizară	Dominant autozomal
Displazia cranio-carpo-tarsală Freeman-Sheldon	Dominant autozomal
Displazia craniodiafizară	Recesiv autozomal
Displazia craniometafizară Pyle	Dominant autozomal Recesiv autozomal
Displazia diafizară Camurati-Engelmann	Recesiv autozomal
Displazia diafizară progresivă Engelmann	Dominant autozomal
Displazia epifizară	Dominant autozomal
Displazia epifizară hemimelică	Dominant autozomal (?) Poligenic (?)
Displazia fibroasă cu pigmentaţia pielii şi pubertate precoce Mc Cune-Albright.	Dominant (?)
Displazia osoasă oculodentară	Recesiv autozomal
Displazia poliepifizară	Dominant autozomal
Displazia pseudoachondroplastică	Dominant autozomal Recesiv legat de sex
Displazia spondiloepifizară tardivă	Dominant autozomal
Displazia spondiloepifizară tardivă	Recesiv legat de sex
Displazia spondilometafizară (Kozlowski)	Recesiv autozomal
Displazia toracică asfixiantă Jeune	Recesiv autozomal
Ectrodactilia	Dominant autozomal
Encondromatoza cu hemangioame Maffuci	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Encondromatoza (Ollier)	Recesiv autozomal
Exostozele cartilaginoase multiple	Dominant autozomal
Fibromatoza multiplă	Recesiv autozomal
Fuziunea metacarpienelor IV—V	Recesiv legat de sex
Hemimelia radială	Dominant autozomal
Hiperostoza endostală Van Buchem	Recesiv autozomal
Hiperostoza frontală internă	Dominant autozomal (?)
Morgagni-Stewart-Morel	Recesiv legat de sex
Hiperostoza generalizată cu striațiuni	Dominant autozomal
Hipocondroplazia Leri	Dominant autozomal
Hipofosfatazia (Smith)	Recesiv autozomal
Hipoplazia mandibulară	Recesiv autozomal
Incubarea congenitală a oaselor lungi	Dominant autozomal
Leprosonismul	Recesiv autozomal
Nanismul cu cap de pasăre (Seckel)	Recesiv autozomal
Nanismul diastrofic	Recesiv autozomal
Nanismul familial cu redori articulare	Dominant autozomal
Nanismul metatropic	Recesiv autozomal
Nanismul mezomelic tip Nievergelt, tip Langer	Recesiv autozomal
Nanism micrognat Maroteaux	Recesiv autozomal
Nanismul primordial	Recesiv autozomal
Obliterarea prematură a suturilor sternului	Dominant autozomal
Osteoartropatia hipertrofică P. Marie	Dominant autozomal
Osteogeneza imperfectă congenitală	Recesiv autozomal
Osteogeneză imperfectă tardivă	Dominant autozomal
Osteoonihodisostoza (sindromul unghie-rotulă)	Dominant autozomal cu penetranță variabilă
Osteopetroza cu manifestare precoce	Recesiv autozomal
Osteopetroza tardivă	Dominant autozomal
Osteoporoza juvenilă idiopatică	Recesiv autozomal
Pachidermoperiostoza	Dominant autozomal cu penetranța variabilă.
Peromelia	Recesiv autozomal
Peromelia cu micrognație	Recesiv autozomal
Picnodisostoza	Recesiv autozomal
Polidactilia	Dominant autozomal
Polisindactilia	Dominant autozomal
Progeria	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Sindactilia	Dominant autozomal cu penetranță și expresivitate variabilă
Sindromul aplazia-disdactilia-poplitee Poland	Dominant autozomal
Sindromul de aplazie al oaselor malare	Recesiv autozomal
Sindromul Cornelia de Lange	Recesiv autozomal
Sindromul Holt-Oram	Dominant autozomal
Sindromul Larsen	Recesiv autozomal
Sindromul Laurence-Moon	Recesiv autozomal
Sindromul Maximilian-Ionescu	Recesiv autozomal
Sindromul oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar)	Recesiv autozomal
Sindromul oculo-mandibulo-facial (Hallermann-Streiff-Francais)	Dominant autozomal
Sindromul Opitz-Lemli-Smith	Recesiv autozomal
Sindromul orodigitofacial Papillon-Leage	Dominant legat de sex
Sindromul otopalatodigital Taybi	Recesiv legat de sex
Sindromul pterigium-popliteu	Dominant autozomal
Sindromul Rubinstein-Taybi	Recesiv autozomal
Sindromul sferofakie-brahimorfie Weill-Marchesani	Recesiv autozomal
Sindromul Stănescu-Maximilian	Dominant autozomal
Sinfalangismul	Dominant autozomal
Sinostoza radio-ulnară	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

TULBURĂRI EREDITARE ALE MUȘCHILOR*

Adinamia episodică familială Gamstorp	Dominant autozomal
Artrogripoza multiplex	Recesiv autozomal
Atrofia musculară juvenilă Erb	Recesiv autozomal
Atrofia musculară juvenilă (Kugelberg-Wehlander)	Recesiv autozomal
Boala lui Addison cu scleroză cerebrală.	Recesiv legat de sex
Boala Charcot-Marie-Tooth	Dominant autozomal
	Recesiv autozomal
	Recesiv legat de sex
	70% sînt dominante
Boala Dejerine-Sottas (nevrita interstițială hipertrofică progresivă)	Dominant autozomal
Distrofia facioscapulohumerală Landouzy-Déjerine	Dominant autozomal
Distrofia miotonică Steinert	Dominant autozomal
Distrofia musculară progresivă benignă (forma Becker)	Recesiv legat de sex
Distrofia musculară progresivă : centură-membre	Recesiv autozomal
Distrofia musculară progresivă Duchenne	Recesiv legat de sex
Distrofia musculară proximală Schneiderman	Dominant autozomal
Distrofia musculară tip Barnes	Dominant autozomal
Miohemoglobinuria idiopatică Mayer-Betz	Recesiv autozomal
Miopatia congenitală tip Batten-Turner	Recesiv autozomal
Miopatia distală tîrzie	Dominant autozomal
Miopatia distală juvenilă	Dominant autozomal

* În acest capitol au fost incluse tradițional și distrofiile musculare, deși este sigur că aparțin marelui grup al erorilor înnăscute de metabolism.

Scanned with OKEN Scanner

Miopatia prin insuficienţă glicogenică Mc Ardle	Recesiv autozomal
Miotonia congenitală Thomson	Dominant autozomal
Miotonia generalizată Becker	Recesiv autozomal
Paralizia periodică cu hipokaliemie (Westphal)	Dominant autozomal
Paramiotonia congenitală Eulenburg	Dominant autozomal
Sindromul Prader-Willi-Labhardt	Recesiv legat de sex
Sindromul Rieger	Dominant autozomal
Sindromul Schwartz	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Ataxia spino-cerebeloasă Friedreich	Recesiv autozomal Dominant autozomal
Ataxia teleangiectazia	Recesiv autozomal
Atrofia corticală Pick	Dominant autozomal
Atrofia musculară peroneală Charcot-Marie-Tooth.	Dominant autozomal Recesiv autozomal foarte rar Recesiv legat de sex foarte rar
Atrofia musculară spinală tip I (boala Werdnig-Hoffman)	Recesiv autozomal
Atrofia musculară spinală tip II	Recesiv autozomal
Atrofia musculară spinală tip III (boala Kugelberg-Wehlander)	Recesiv autozomal
Coreea benignă ereditară	Dominant autozomal
Coreea Huntington	Dominant autozomal
Distonia musculară deformată	Dominant autozomal
Distrofia neuro-axonală infantilă (Seitelberger)	Recesiv autozomal
Encefalopatia infantilă subacută necrotică	Recesiv autozomal
Encefalopatia necrotizantă	Recesiv autozomal
Epilepsia mioclonică Unverricht	Recesiv autozomal
Insensibilitatea congenitală la durere	Recesiv autozomal
Leucodistrofia Krabbe	Recesiv autozomal
Leucodistrofia sudanofilă	Recesiv legat de sex Dominant autozomal
Leucodistrofiile metacromatice	Recesiv autozomal Dominant autozomal (rar)
Microcefalia	Recesiv autozomal
Neurofibromatoza	Dominant autozomal
Neuropatia periferică hipertrofică	Dominant autozomal
Neuropatia radiculară senzorială	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Paralizia cerebrală spastică	Recesiv autozomal Recesiv legat de sex
Paraplegia spastică progresivă familială	Dominant autozomal Recesiv autozomal Recesiv legat de sex
Poliodistrofia cerebrală progresivă (sindromul Alper)	Recesiv autozomal
Scleroza laterală amiotrofică	Dominant autozomal (uneori cu penetranță incompletă)
Sindromul Alzheimer	Dominant autozomal
Sindromul Biemond	Dominant autozomal
Sindromul cerebro-hepato-renal	Recesiv autozomal
Sindromul Hallgren	Recesiv autozomal
Sindromul Marinescu Sjögren	Recesiv autozomal
Sindromul Meckel	Dominant autozomal (rareori)
Sindromul Menkes	Recesiv autozomal
Tremorul esențial	Recesiv legat de sex Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Atrofia idiopatică a suprarenalei	Recesiv autozomal
Boala lui Addison asociată cu hipoparatiroidism	Recesiv autozomal
Carcinoma medulară a tiroidei	Dominant autozomal (?)
Creşterea idiopatică a TBG	Dominant autozomal
Deficienţa idiopatică a TBG (tiroxin-binding-protein)	Recesiv legat de sex
Deficienţa utilizării periferice a hormonilor tiroidieni	Recesiv autozomal
Feocromocitomul	Dominant autozomal
Hipoaldosteronismul familial prin defect de 18 OH-dehidrogenaza	Recesiv autozomal
Hiperparatiroidismul familial	Dominant autozomal
Hipertiroidismul	Dominant autozomal
Hipotiroidism primar	Recesiv autozomal
Localizarea subhioidă a ţesutului tiroidian ectopic solitar	Recesiv autozomal
Pancreatita ereditară cronică	Dominant autozomal
Pseudo-hipoparatiroidismul	Dominant autozomal neregulat
Pseudo-pseudohipoparatiroidismul	Dominant autozomal Dominant legat de sex
Sindromul de adenomatoză endocrină multiplă	Dominant autozomal
Sindromul Morsier (displazia olfacto-genitală)	Recesiv legat de sex (?)
Sindromul Schmidt (de atrofie suprarenală şi insuficienţă tiroidiană)	Recesiv autozomal
Sindromul Sipple	Dominant autozomal
Tiroidita autoimună	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

I. Defecte de coagulare

Afibrinogenemia	Recesiv autozomal
Deficiența factorului labil (factorul V, boala Owen sau parahemofilia)	Dominant autozomal incomplet
Deficiența factorului stabil (factor VII, hipoconvertinemia)	Recesiv autozomal
Deficiența factorului VIII (hemofilia A)	Recesiv legat de sex
Deficiența factorului IX (boala Cristmas, hemofilia B)	Recesiv legat de sex
Deficiența factorului Stuart (X)	Recesiv autozomal
Deficiența factorului XI (hemofilia C)	Recesiv autozomal
Deficiența factorului Hageman (XII)	Recesiv autozomal
Deficiența factorului de stabilizare a fibrinei (factor XIII)	Recesiv autozomal
Hipoprotrombinemia congenitală (deficiența de factor II)	Recesiv autozomal
Pseudohemofilia A (boala von Willebrand, hemofilia vasculară)	Dominant autozomal

II. Hemoglobinopatii

Hemoglobinopatia C	Recesiv autozomal
Hemoglobinopatia D	Recesiv autozomal
Hemoglobinopatia E	Recesiv autozomal
Hemoglobinopatia Köln	Recesiv autozomal
Hemoglobinopatia S (anemia sickle-cell)	Recesiv autozomal
Methemoglobina asociată cu hemoglobină M	Dominant autozomal
Methemoglobinemia consecutivă unei deficiențe enzimatice	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Pseudotalasemia	Recesiv legat de sex
Talasemia	Recesiv autozomal
Talasemia minimă (microcitemia Silvestroni-Bianco)	Dominant autozomal

III. Defecte ale elementelor sanguine

Anemia hemolitică consecutivă deficienței glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei	Recesiv legat de sex
Anemia hemolitică ereditară consecutivă unei deficiențe a piruvatkinazei	Recesiv autozomal
Anemiile nehemolitice ereditare (grup heterogen)	Dominant autozomal Recesiv autozomal
Anemia sideroblastică ereditară (Di Gugliemo)	Recesiv legat de sex
Boala Fanconi (pancitopenie congenitală)	Recesiv autozomal
Distrofia trombocitară hemoragică	Recesiv autozomal
Eliptocitoza	Dominant autozomal
Granulomatoza cronică letală	Recesiv legat de sex
Sferocitoza familială Minkowski-Chauffard	Dominant autozomal
Sindromul Chediak-Higashi	Recesiv autozomal
Sindromul May Hegglin	Dominant autozomal
Sindromul Pelger-Huët (forma ereditară)	Dominant autozomal
Trombastenia (sindromul Glanzmann)	Recesiv autozomal
Trombocitopeniile familiale (3 forme)	Dominant autozomal Recesiv autozomal Recesiv legat de sex
Trombocitopenia cu aplazia radiusului	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Absenţa izolată a lipazei pancreatice	Recesiv autozomal
Atrezia esofagiană	Dominant autozomal
Atrezia jejunală	Recesiv autozomal
Atrezia ileonului	Recesiv autozomal
Atrezia intestinală multiplă	Recesiv autozomal
Atrezia canalului biliar	Recesiv autozomal
Boala fibrochistică	Recesiv autozomal
Boala lui Crohn	Recesiv autozomal
Celiakia	Dominant autozomal cu penetranţă redusă
Ciroza hepatică juvenilă	Recesiv autozomal
Colita ulceroasă	Recesiv autozomal
Deficitul în tripsinogen	Recesiv autozomal
Dolicocolon şi melanoză faciotronculară (Leu-Mardare)	Dominant autozomal
Fibroza chistică a pancreasului	Recesiv autozomal
Fibroza hepatică congenitală	Recesiv autozomal
Hipertrofia sfincterului lui Oddi	Recesiv autozomal
Hepatita neonatală (hepatita cu celule gigante)	Recesiv autozomal
Imperforarea anusului	Recesiv legat de sex
Lipomatoza pancreatică	Dominant autozomal
Pancreatita cu atacuri recurente	Recesiv autozomal
Pancreatita calcificantă familială	Recesiv autozomal
Pancreatita ereditară cronică	Dominant autozomal
Polipoza intenstinală I (a colonului)	Dominant autozomal
Polipoza intestinală II (Peutz-Jeghers)	Dominant autozomal
Polipoza intestinală III (sindromul Gardner)	Dominant autozomal
Polipoza intestinală IV	Dominant autozomal
Sindromul Cronkite-Canada	Dominant autozomal
Sindromul Schwachman	Recesiv autozomal
Sindromul van der Woude	Dominant autozomal
Situs inversus	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

ANOMALIILE NUMERICE ȘI STRUCTURALE ALE DINȚILOR

Amelogeneza imperfectă cuprinde 6 tipuri:

Hipocalcificarea ereditară	Dominant autozomal
Hipoplazia ereditară	Dominant autozomal Recesiv legat de sex
Hipoplazia ereditară localizată	Dominant autozomal
Hipomaturarea ereditară	Recesiv legat de sex
Hipomaturarea pigmentată	Recesiv autozomal
Dentinogeneza imperfectă	Dominant autozomal
Dinți supranumerari (de obicei mezio-dens)	Dominant autozomal cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă
Evaginația lamei dentale	Dominant autozomal
Hipodontia	Dominant autozomal cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă
Invaginația lamei dentale	Dominant autozomal
Macrodonția	Dominant autozomal
Microdonția	Dominant autozomal
Oligodonția	Dominant autozomal
Sindromul Rutherfurd	Dominant autozomal
Sindromul Tricho-donto scheletal	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

TULBURĂRI RENALE

Acidoza tubulară renală	Recesiv autozomal
Agenezia renală bilaterală	Recesiv autozomal
Agenezia renală unilaterală	Recesiv autozomal sau legat de sex
Hipoplazie renală, malformaţii ale organelor genitale interne şi anomalii ale urechii mijlocii	Recesiv autozomal
Nefrită ereditară şi surditate nervoasă	Dominant autozomal
Nefropatie, amiloidoză, urticare şi surditate	Dominant autozomal
Rinichi polichistic cu debut tardiv	Dominant autozomal
Rinichi polichistic, hidrocefalie şi polidactilie	Recesiv autozomal sau legat de sex
Rinichi polichistic infantil tip I	Recesiv autozomal
Sindromul Alport (nefrită şi surditate)	Dominant autozomal
Sindromul nefrotic congenital	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Acromatopsia totală	Recesiv legat de sex
Aniridia	Dominant, autozomal cu penetranță incompletă
Anoftalmia primară	Recesiv autozomal
Atrofia optică familială (boala Leber)	Recesiv legat de sex
Boala lui Oguchi	Recesiv autozomal
Artrooftalmopatia ereditară progresivă Stickler	Dominant autozomal
Cataracta congenitală difuză totală (3 forme)	Dominant autozomal Recesiv autozomal Recesiv legat de sex
Cataracta zonulară	Dominant autozomal neregulat
Cataracta zonulară pulverulentă	Dominant autozomal Recesiv autozomal
Coloboma coroidei și retinei	Dominant autozomal
Coloboma cristalinului	Dominant autozomal cu penetranță incompletă
Coloboma irisului	Dominant autozomal
Corneea plană	Dominant autozomal
Coroideremie	Recesiv legat de sex
Criptoftalmia	Recesiv autozomal
Daltonism	Recesiv legat de sex
Degenerescența pigmentară a retinei	Recesiv legat de sex
Detașarea congenitală totală a retinei	Dominant autozomal cu penetranță incompletă
Deuteranopie	Recesiv legat de sex
Disautonomia familială (sindromul Riley-Day)	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Discromatopsia	Recesiv legat de sex
Displazia hialoido-retiniană	Recesiv autozomal
Displazia maculară	Dominant autozomal cu penetranță incompletă
Displazia marginală a membranei lui Descemet	Dominant autozomal
Distrofia granulară a corneei	Dominant autozomal
Distrofia maculară a corneei	Recesiv autozomal
Distrofia parenchimatoasă congenitală a corneei	Recesiv autozomal
Distrofia pătată a corneei	Recesiv autozomal
Ectopia cristalinului (congenitală și a adultului)	Dominant autozomal
Glaucomul congenital	Recesiv autozomal
Glaucomul juvenil	Recesiv autozomal
Glaucomul presenil	Recesiv autozomal
Glaucomul simplu cronic	Dominant autozomal Recesiv autozomal
Hidroftalmia ereditară tipul clasic (glaucomul infantil)	Recesiv autozomal
Hipoplazia irisului și glaucom	Recesiv legat de sex Dominant autozomal
Iris flocculi	Dominant autozomal cu penetranță incompletă
Keratosis folicularis spinulosis cu ophiasis	Recesiv legat de sex
Megalocornee	Recesiv legat de sex ; autozomal dominant cu penetranță incompletă
Microcornee	Dominant autozomal
Microftalmia pură	Recesiv autozomal
Microftalmie-anoftalmie	Dominant autozomal neregulat
Nistagmus congenital ereditar	Recesiv legat de sex
Persistența membranei pupilare	Dominant autozomal
Policoria și caroctopia	Dominant autozomal
Protanopie	Recesiv legat de sex
Scleroza coroidiană generalizată	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Scleroza coroidiană peripapilară	Recesiv autozomal
Sindromul Alstrom	Recesiv autozomal
Sindromul Apert	Dominant autozomal cu penetranță incompletă
Sindromul Cockayne	Recesiv autozomal
Sindromul Fraser	Recesiv autozomal
Sindromul Hippel-Lindau	Dominant autozomal
Sindromul oculo-dento-digital	Recesiv autozomal
Sindromul Rieger	Dominant autozomal
Tritanopie	Recesiv legat de sex
Xantelasma	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

SURDITATEA (după Konigsmark, 1969)

Albinism și surditate congenitală (Tietz)	Dominant autozomal
Otoscleroza	Dominant autozomal cu penetranță variabilă
Pierderea auzului pentru tonurile cu frecvență joasă	Dominant autozomal
Pierderea auzului pentru tonurile cu frecvență mijlocie	Dominant autozomal
Pierderea moderată a auzului, legată de sex	Recesiv legat de sex
Sindromul Usher	Recesiv autozomal
Sindromul Waardenburg	Dominant autozomal
Surditate asociată cu absența tibiei	Recesiv autozomal
Surditate asociată cu anomalii oto-facio-cervicale (Fara)	Dominant autozomal
Surditate asociată cu crize Stokes Adams și moarte bruscă	Recesiv autozomal
Surditate nervoasă asociată cu fistule branchiale	Dominant autozomal cu penetranță variabilă
Surditate asociată cu onichodistrofie (Feinmesser)	Recesiv autozomal
Surditate asociată cu simfalangism proximal.	Dominant autozomal
Surditate congenitală asociată cu anomalii pigmentare (Ziprkowski)	Recesiv legat de sex
Surditate congenitală asociată cu pete depigmentate (Woolf)	Recesiv autozomal sau Recesiv legat de sex
Surditate congenitală moderată recesivă	Recesiv autozomal
Surditate, constricții digitale și cheratopachiderma (Nockemann)	Dominant autozomal
Surditate cu dinți coniformi și onichodistrofie (Robinson)	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Surditate de conducere asociată cu malformaţii ale urechilor (Wildervanck)	Dominant autozomal cu penetranţă variabilă
Surditate de conducere asociată cu urechi jos implantate (Mengel)	Recesiv autozomal
Surditate nervoasă asociată cu dermatită atopică	Recesiv autozomal Dominant autozomal
Surditate nervoasă congenitală gravă	
Surditate nervoasă congenitală gravă asociată cu pistrui (Sindromul Forney)	Dominant autozomal
Surditate nervoasă congenitală legată de sex	Recesiv legat de sex
Surditate nervoasă cu început timpuriu	Recesiv autozomal
Surditate nervoasă cu început timpuriu, legată de sex	Recesiv legat de sex
Surditate nervoasă congenitală gravă recesivă	Recesiv autozomal (se pare că există 6 mutaţii independente)
Surditate nervoasă progresivă	Dominant autozomal
Surditate nervoasă progresivă asociată cu anhidroză (Helveg-Larsen şi Ludvigsen)	Dominant autozomal
Surditate nervoasă unilaterală	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Acanthosis nigricans	Dominant autozomal
Acrocheratoza veruciformă	Dominant autozomal
Acrodermatita enteropatică	Recesiv autozomal
Alopecia areată	Dominant autozomal
Alopecia congenitală cu cheratoză palmo-plantară	Dominant autozomal
Alopecia generalizată	Recesiv autozomal
Angiocheratoma Fabry	Recesiv legat de sex
Anonichia simplă	Recesiv autozomal
Aplazia cutanată congenitală	Recesiv autozomal
Ataxia teleangiectazia	Recesiv autozomal
Boala lui Addison, hipoparatiroidism juvenil, cheratoconjunctivită. moniliază	Recesiv autozomal
Boala Rendu-Osler	Dominant autozomal
Boala lui Siemens (cheratoza foliculară spinulozică decalvantă)	Dominant legat de X
Cheratodermia palmo-plantară tip Thost-Unna	Dominant autozomal
Cheratodermia palmo-plantară tip Meleda	Recesiv autozomal
Cheratoza foliculară Darier	Dominant autozomal
Cheratoza pilară	Dominant autozomal
Cilindromatoza (tumora lui Spiegler)	Dominant autozomal
Cutis cervicis gyrata (cu deficit mental)	Recesiv autozomal
Discheratoza congenitală	Recesiv autozomal
Discheratoza intraepitelială benignă	Dominant autozomal
Displazia ectrodermică anhidrotică	Recesiv legat de sex
Displazia ectrodermică hidrotică	Dominant autozomal
Edemul angio-neurotic familial	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Epidermoliza buloasă (4 tipuri)	
1. Simplă (Köbner)	Dominant autozomal
2. Distrofică (tip hiperplazic)	Dominant autozomal
3. Distrofică tip hipoplazic)	Recesiv autozomal
4. Letală	Recesiv autozomal
Epidermoliza buloasă a picioarelor (Weber-Cockayne)	Dominant autozomal
Eritrodermia ichtioziformă congenitală buloasă	Dominant autozomal
Eritrodermia ichtioziformă congenitală nebuloasă	Recesiv autozomal
Fibromatoza gingivală cu hipertricoză	Dominant autozomal
Gangliomatoza	Dominant autozomal
Hialinoza pielii și a mucoaselor (Urbach-Wiethe)	Recesiv autozomal
Hiperpigmentarea pleoapelor	Dominant autozomal
Ichtioza obișnuită	Dominant autozomal
	Recesiv autozomal (rar)
	Recesiv legat de sex (rar)
Ichtiozele congenitale	Recesiv autozomal
Incontinentia pigmenti	Recesiv legat de sex
Incontinentia pigmenti achromians	Recesiv legat de sex
Leiomiomatoza	Dominant autozomal
Limfedemul ereditar (Milroy)	Dominant autozomal
Lipogranulomatoza Farber	Recesiv autozomal
Lipoproteinoza Urbach-Wiethe	Recesiv autozomal
Nevomatoza bazocelulară	Dominant autozomal
Neurofibromatoza Recklinghausen	Dominant autozomal
Pachionichia congenitală	Dominant autozomal cu penetranță redusă
Penifigus benign familial	Dominant autozomal
Pityriasis rubra pilar familial	Dominant autozomal
Porocheratoza	Dominant autozomal cu penetranță redusă
Pseudoxantoma elastică	Recesiv autozomal
Scleroza tuberoasă	Dominant autozomal
Sebocistomatoza	Dominant autozomal

Scanned with OKEN Scanner

Sebocistomatoza cu pachionichie congenitală	Dominant autozomal
Sindromul Aldrich	Recesiv legat de sex
Sindromul Bloom	Recesiv autozomal
Sindromul Ehlers-Danlas	Dominant autozomal
Sindromul Ellis-Van Creveld	Recesiv autozomal
Sindromul Gardner	Dominant autozomal
Sindromul Naegeli	Dominant autozomal
Sindromul Papillon-Lefèvre	Recesiv autozomal
Sindromul Peutz-Jeghers	Dominant autozomal
Sindromul Rothmund-Thompson	Recesiv autozomal
Sindromul Sjögren-Larsson	Recesiv autozomal
Sindromul Van den Bosch	Recesiv legat de sex
Sindromul Werner	Recesiv autozomal
Vitiligo	Dominant autozomal cu penetranță redusă
Xeroderma pigmentară	Recesiv autozomal

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ADAMS, M. S., NISWANDER, J.D., „Amer. J. Hum. Genet.", 1968, 15, 4, 227.

AITKEN, J., BRUNTON, M., JACOBS, P. A., PRICE, W. H., MAC COLL, K., .Clinical Genet.", 1971, 2, 338.

ALBERMAN, E., „Arch. Dis. Childh., 1965, 40, 548.

ALLEN, H. H., SERGOVICH, F., STUART, E. M., POZSONYI, J., MURRAY,B., „J. Obst. Gynecol.", 1974, 118, 3, 310.

ALTHOFF, W. — „Ztschr. f. menschl vererb Konstitution", 1962, 36, 214.

ANDERSON, R. C., REED, S. C., „Lancet", 1954, 74, 175.

ANDREN, L., BORGLIN, N. E., „Acta Orthop. Scand., 1960, 30, 169.

ARAKAKI, D. T., WAXMAN, S. H., „Obstet. Gynecol., 1970, 35, 2, 264.

BAIRD, P. A., DE JONG, B. P., „J. Pediat"., 1972, 80, 1, 110.

BAKER, T. G., NEAL, P., „Abstr. 6 th Ann. Meeting of the Europ. Soc. Rad. Biol.", Interlaken, 1968, 10.

BARLOW, T. G., „J. Bone Joint Surg.", 1962, 44, 292.

BARR, M. L., SERGOVITH, F. R., CARR, D. H., SHAVER, E. L., „Canad. Med. Ass. J., " 1969, 101, 247.

BARRAI, I., „WHO Chronicle," 1970, 24, 6, 241.

BARRY, H., BARRY, H. Jr., „Arch. Gener. Psychiat"., 1967, 17, 43.

BARSLUND, L., DANIELSEN, J., *Epilepsia,* 1963, 4, 2, 138.

BATEMAN, A. J., „Lancet", 1962, 2, 1 383.

BATTIN, M. J., „Bordeaux Med.", 1971, 6, 1965.

BELAISCH, J., „Concours Med.", 1972, 94, 1, 67.

BERG, J. M., CROME, L., FRANCE, N. E., „Brit. Heart J"., 1960, 22, 331.

BIGOZZI, U., CONTI, C., GUAZZELLE, R., MONTALI, E., „Acta genet. med. gemellol"., 1971, 19, 515.

BIZZARO, R. O., CALLAHAN, J. A., FELDT, R. H., *Circulation,* 1970, 41, 677.

BODIAN, M., CARTER, C. O., „Ann. Kum. Genet.", 1963, 29, 261.

BOLLEA, G., BALDASSARRE, E., *Quad. Infanz. anorm.,* 1966, 3, 74.

BÖÖK, J. A., „Acta Genet. et Stat. Med.", 1953, 4, 1.

BORGHI, A., GIUSTI, G., ZAMPI, G., *La sindrome dell'ovario policistico iperandrogenico,* Ed. Medico-Scientifiche, Torino, 1972.

BOUÉ, J. G., BOUÉ, A., „C. R. Acad. Sci.,", 1960, 263, 2 054.

BOUÉ, J. G., BOUÉ, A., LAZAR, P., „Ann. Génét.", 1967, 10, 179.

BOUÉ, J. G., BOUÉ, A., „Press Méd.", 1970, 78, 14, 635.

Scanned with OKEN Scanner

BOUÉ, J. G., BOUÉ, A., „Rev. Franç Gynéc.", 1973, 68, 11, 625.
BRACONI, L., „Acta Genet. Med. Gemellol.", 1971, XX, 4, 373.
BRANCONI, M., „Acta Genet. Med. Gemellol.", 1962, 11, 138.
BROCK, D. J. H., SUTCLIFFE, R. G., „Lancet", 1972, II, 197.
BURUDI, A. R., „Cleft Palate J.", 1969, 6, 1.
CAMPBELL, M., „Acta genet. med. gemellol.", 1961, 10, 443.
CAMPBELL, S., HOLT., E. M., JOHNSTONE, F. D., MAY, P., „Lancet", 1972, II, 1 226.
CARR, D. H., „Obst. Gynec.", 1965, 26, 308.
CARR, D. H., „Amer. J. Obstet. Gynecol.", 1967, 97, 283.
CARR, D. H., „Canad. med. ass.", 1970, 103. 4, 343.
CARR, D. H., „Ann. Rev. Genetics.", 1971, 5, 65.
CARTER, C. O., Mc CARTHY, D., „Brit. J. Soc. Med., " 1951, 5, 83.
CARTER, C. O., „Prog. med. genet.", 1965, 4, 59.
CARTER, C. O., „Brit. Med. Bull.", 1969, 25, 1, 52.
CARTER, C. O., EVANS, K. A., „Lancet", 1961, 2, 783.
CARTER, C. O., EVANS, K., „J. Med. Genet.", 1973, 10, 3, 209.
CARTER, C. O., FRASER ROBERTS, J. A., EVANS K. A., BUCK, A. R., „Lancet", 1971, 1, 281.
CARTER, C. O., WILKINSON, J. A., „Genetic and environmental factors in the etiology of congenital dislocation of the hip." Clinic. Orthop. a. Relat. Res., 1964, 33, 1.
CASCOS, A. S., „Brit. Heart. J.", 1971, XXXIII, 6, 899.
CHACE, G. W., „Brit. med. J.", 1969, 2, 493.
CHEN, Y. C., WOOLEY, P. V., „J. Med. Genet", 1971, 8,153.
CHRISTIAENS, L., DUPUIS, C., POINGT, O., BELBENOIT, C., FOVET, A., „Arch. franç. pédiat.", 1964, 21, 921.
CHRISTODORESCU, D., MĂGUREANU, S., *Consultul genetic factor de influenţare al demografiei*, Bucureşti, 1974, 17.
CHUNG, C. S., MYRIANTHOPOULOS, N. C., „Amer. J. Hum. Genet.", 1968, 20, 44.
CLOSE, M. B., MAXIMOV, N. G., „Arch. Surg., " 1965, 91, 386.
CLOW, C. L., FRASER, F. C., LABERGE, C., SCRIVER, C. R., „Progr. Med. Genet.", 1973, 9, 159.
COHEN, A., „Concours Med.", 1972, 94, 1, 55.
COLEMAN, D. L., HUMMEL, K. P., *Diabetologia*, 1967, 3, 238.
COLLMANN, R. D., STOLLER, A., „J. ment. defic. Res.", 1963, 7, 60.
CONRAD, D., *Handbuch der Erbkrankheitein*, Bd. 3/2, G. Thieme : Leipzig, 1940.
CONTERIO, F., *Effetti della consanguineita : studi su alaine popolazioni italiane*, „Atti. Ass. Genet. Ital.", 1967, XII, 223.
CONWAY, H., WAGNER, R. I., „Plast Reconstr Surg.", 1965, 36, 71.

Scanned with OKEN Scanner

COOPER, H. E., SPELLACY, W. N., PREM, K. A., COHEN, W. D., „Amer J. Obstet. Gynecol.", 1968, 100, 3, 371.
COTTE, J., *Pédiatrié*, 1968, 23, 4.
COURT-BROWN, W. M., *Human population cytogenetics North-Holland Publishing Comp. Amsterdam*, 1967.
COURT-BROWN, W. M., „J. Med. Genet.", 1968, 5, 341.
COURT-BROWN, W. M., LAW, P., SMITH, P. G., „Ann. hum. genet.", 1969, 33, 1.
COX, R. P., DOUGLAS, G., HUTZLER, J., „Lancet", 1970, 1, 893.
CRUZ-COKE, R., „Lancet", 1972, II, 1 094.
DALLAIRE, L., FLYNN, D. K., „Un. méd. Canad.", 1967, 96, 1371.
DANCIS, J., HUTZLER, J., COX, R. P., „Biochem. Med.", 1969, 2, 407.
DANIEL, W. L., „Amer. J. Ment. Def., 1971, 75, 6, 653.
DANKS, D., BODIAN, M., „Arch. Dis. Child.", 1963, 38, 378.
DAVISON, C., „J. med. Genet.", 1967, 4, 245.
DE CAPOA, A., WARBURTON, D., BREG, W. R., MILLER, D. A., MILLER, J. O., „Am. J. hum. genet., 1967, 19, 586.
DEGENHARDT, K. H., GEISLER, M,, KLEINERBRECHT, J., BASTERT G „Excerpta Med. Intern. Congr." 1971, 233, 52.
DE GEORGE, F., FISCHER, R.L., „J. med. Genet.", 1967, 4, 251.
DELAVELEYE, R., *Le problème de l'hérédité dans les syndromes épileptiques*, Paris, 1969, Ed. Expansion Scientifique Française.
DE MEYER, R., „Fourt Congr. Internal. Diabet. Federat. Geneva, 1961, 401.
DHADIAL, R. K., MACHIN, A. M., TAIT, S. M., „Lancet.", 1970, 2, 20.
DORAN, T. A., RUDD, N.L., GARDNER, H.A., LOWDEN, J.A., BENZIE, R. J., LIEDGREN, S. I., „Am. J. Obst. Gynecol.", 1974, 1, 316.
DUBARRY, J. J., BANCONS, J., „Arch. Fr. Mal. App. Big.", 1973, 62, 637.
DUCA-MARINESCU, D., *Pediatria*, 1973, 22, 3, 367.
DUCA-MARINESCU, D., *Şt. Cercet. Endocr.*, 1973, 24, 6, 521.
DUCA-MARINESCU, D., *Pediatria*, 1974, 23, 3, 273.
DUCA-MARINESCU, D., *Pediatria*, 1974, 23, 2, 187.
DUKES, C. E., *Dis. Colon. Recum.* 1958, 1, 413.
DUNHAM, L. J., BAILAR, J. C., „J. Nat. Cancer. Instit.", 1968, 41, 1, 155.
DUSSAULT, R., DESTINE, M. L., DALLAIRE, L., „Canad. Psychiat. Ass. J.", 1971, 16, 3, 253.
EISNER, V., PAULI, L. L., LIVINGSTON, S., „J. Pediat.", 1970, 56, 6, 347.
EMERY, A. E., LAWRENCE, J. S., „J. med. Genet.", 1967, 4, 239.
EMERY, A. E. H., *Elements of medical genetics*, „E.E.S. Livingstone", Londra, 1968.
EMERY, A. E. H., *Modern Trends in human genetics*, Ed. Emery A. E., London. Butterworth, 1970, p. 267.
EMERY, A. E. H., „Scott Med. J.", 1969, 10, 335.
ERLENMEYER-KIMLING, L., JARVIK, L. J., „Science", 1963, 142, 1 477.
ESSEN-MÖLLER, E., „Acta Psychiat. Scand.", 1941, 16, suppl. 23.

Scanned with OKEN Scanner

FABIA, J., DROLETTE, M., *Pediatrics*, 1970, 45, 60.
FANCONI, G., WALLGREEN A., *Manual de pediatrie*, Ed. Medicală, 1965, București.
FARINA, A., BARRY, H., GARMEZY, N., „Arch. Gener. Psychiat., 1963, 9, 224.
FIALKOW, P. J., „Nature", 1967, 214, 1 253.
FISCHER, M., HARVALD, B., HAUGE, M., „Brit. J. Psychiat.", 1969, 115, 981.
FODOR, O., URCAN, S., POPESCU, S., SULICA, L., „A III-a Sesiune Științ. Acad. Științe Med.", 1971, 20.
FONTES, V., „Acta paedopsych.", 1966, 36, 8/9, 252.
FOWLER, M., BROWN, C., CABRERA, K. F., *Pathology*, 1971, 3, 21.
FOWLER, M., DOW, R., WHITE, T. A., GREER, C. H., *Develop. Med. Child. Neurol.* 1972, 14, 2, 173.
FRANCOIS, R., ROBERT, J., SITE, J., HUMBERT, G., ROMIN, M., „Journées ann. de Diabet. de l'Hôtel Dieu", Paris, Flammarion, 1963.
FRANTANTONI, J. C., NEUFELD, E. F., UHLENDORF, B. W., JACOBSON, C. B., „New Engl. J. Med.", 1969, 280, 686.
FRASER, F. C. „Pediat. Clin. N. Amer"., 1958, 5, 475.
FRASER, F. C., „Am. J. Hum. Genet.", 1970, 22, 3, 336.
FREIRE-MAIA, N., FREIRE-MAIA, A., „Acta genet. stat. med.", 1967, 17, 418.
FREIRE-MAIA, N., „Social Biol.", 1970, 17, 102.
FREIRE-MAIA, N., „Acta genet. med. gemellol", 1971, 3, 237.
FREMMING, K., *Morbid risk of mental diseases and other mental abnormalities in an average Danish population*, Copenhagen, 1947.
FUCHS, F., RIIS, P., „Nature", 1956, 177, 330.
FUHRMANN, W., *„Z. menschl. Vererb, u,. konstit. lehre.*, 1958, 34, 563.
FUHRMANN, W., VOGEL, F., „Genetic counseling Spring Verlag", New York, 1969.
FUJIMOTO, W. Y., SEEGMILLER, J. E., UHLENDORF, B. W., JACOBSON, C. B., „Lancet", 1968, 2, 511.
GABRIEL, H., „Cah. med. Lyon", 1972, 48, 6, 461.
GALEAZZI, L., GUALANDRI, V., „Rass. Intern. Clin. Terap.", 1970, 50, 4, 247.
GARMIER, R., „Cah. med. Lyon", 1972, 48, 6, 457.
GARRONE, G., „J. génét. hum.", 1962, 11, 89.
GASTAUT, H., „Das Medizinische Prisma", 1970, 6.
GEDDA, L., TATARELLI, R., „Acta Genet. Med. Gemellol.", 1971, 20, 4, 383.
GEORMĂNEANU, M., ROSIANU, S., *Palologia sugarului*, București, Ed. Medicală, 1966.
GEORMĂNEANU, M., *Patologia prenatală*, București, Ed. medicală, 1972.
GERMAN, J., „South. med. J.", 1971, 64, supl. 1, 73.

Scanned with OKEN Scanner

GHEORGHIU, N. M., ZERVOS, Gh., POPESCU, C., IONESCU, B., SIMIONESCU, N., CIOVIRNACHE, M., MAXIMILIAN, C., „Gynéc. Obstet.", Paris, 1966, 45, 351.
GOLDIS, G., POPESCU, T., BUCSA, V., *Consultul genetic, factor de influentare a demografiei*, Bucureşti, 1974, 11.
GOLDSTEIN, L., MURPHY, D. P., „Amer. J. Roentgenol.", 1929, 22, 322.
GORDON, H., „JAMA", 1971, 217, 9, 1215.
GOTTESMAN, I. I., SCHIELDS, J., „Brit. J. Psychiat.", 1966, 112, 809.
GOTTESMAN, I. I., SHIELDS, J., „Proc. Nat. Acad. Sci.", 1967, 58, 199.
GOTTLIEB, M. S., ROOT, H. F., *Diabetes*, 1968, 17, 11, 693.
GOUX, J. M., „INED", 1971, 60, 253.
GRANVILLE-GROSSMAN, K. L., „Brit. J. psychiat.", 1966, 112, 1 119.
GREEN, J. C., „Public Health. Reports", 1963, 78, 589.
GREENBERG, M., WASSERSTROM, S. S., „N. Y. St. J. Med.", 1956, 2, 3 308.
GRONBERG, A., LARSSON, T., JUNG, J., „Acta Med. Scand.", 1967, supl. 477.
GROSSE, K. P., GROSSE, G., SCHWANITZ, G., ROTT, H. D., Z. Kinderheilk., ... 1971, 110, 332.
GRUNENBERG, H., „J. Genet.", 1952, 51, 95.
GUIBAUD, P., „Cah. Med. Lyon", 1971, 47, 39, 4 597.
GUNDERSON, C., GREENSPAN, R. H., GLASER, G. H., LUBS, H. A., „Medecine", 1967, 46, 6, 491.
HAMERTON, J. L., „Cytogenetics", 1968, 7, 260.
HARVALD, B., HAUGE, M., „Acta Med. Scandinav.", 1963, 173, 459.
HARVALD, B., HAUGE, M., „JAMA", 1963, 186, 749.
HARVALD, B., HAUGE, M., „Acta genet. med. gemelllol.", 1970.
HASS, J., *Congenital dislocation of the hip.*" Ch. Thomas Springfield. 111, 1951.
HAY, S., WEHRUNG, D. A., „Amer. J. Hum. Genet.", 1970, 22, 6, 662.
HENDRICKS, C. H., „Obstet, Gynec.", 1966, 27, 47.
HERSH, A. H., STECHER, R. M., SOLOMON, W. H., WOLPAW, R., HAUSER, H., „Amer. J. hum. Genet.", 1950, 2, 391.
HERTIG, A.T., ROCK, Y., ADAMS, E. C., MENKIN, M. C., „Pediatrics", 1959, 23, 202.
HESS, R., Med. Hygene., 1972, 1 012, 805.
HESTON, L., „Brit. J. Psychiat.", 1966, 112, 819.
HIENZ, H. A., *Chromosomen Fibel.* G. Thieme Verlag", Stuttgart, 1971.
HIGURASHI, M., „J. Med. Genet.", 1969, 6, 401.
HOET, J. P., HOET, J. J., GOMMERS, A., TREMOUROUX-WATTIEZ, M., „Rev. Franc. Gynéc.", 1962, 57, 253.
HOLLINGSHEAD, A. B., REDLICH, F. C., *Social class and mental illness; a community study.* New York, J. Wiley Sons, Inc., 1958.
HOLLOWACH, J., RENDA, I. A., WAPNER, E., „J. Pediat.", 1961, 59, 3, 339.
HOLMBERG, L., NILSSON, I. M., „New Engl. J. Med.", 1973, 288, 12, 595.

Scanned with OKEN Scanner

HONEYMAN, M., S., DAVIS, E., „Acta genet. med. gemellol.", 1971, 2, 189.
HOWEL-EVANS, W., Mc CONNELL, R. B., CLARKE, C. A., SHEPPARD, P.M., „Quart. J. Med.", 1958, 27, 413.
HUSZAR, T., *Consultul genetic factor de influenţare a demografiei*, Bucureşti, 1974, 54.
HUXLEY, I., MAYR, E., OSMOND, H., HOFFER, A., „Nature", 1964, 204, 220.
IDELBERGER, K., Z. Orthop., 1939, 69, 1.
IKEUKI T., SASAKI, M., KOHNO, S., HAYATA, I., FUJIMOTO, S., „Jap. Jour. Human Genet.", 1972, 16, 191.
INHORN, S. L., OPITZ, J. M., *Abnormalities of sex development.*, Endocrine Pathology, Ed. Bloodworth, 1968.
INOUYE, E., „J. Ment. Nerv. Dis.", 1960, 130, 6, 401.
IONESCU, B., MAXIMILIAN, C., „Rev. Roum. Endocr.", 1966, 3, 1, 19.
IONESCU, B., SIMIONESCU, N., MAXIMILIAN, C., „Folia endocr.,", 1967 I, 48.
JACOBS, P. A., COURT-BROWN, W. M., DOLL, R., „Nature", 1961, 191, 1 178.
JACQUARD, A., „Structures genetiques des populations", Paris, Masson, 1970.
JACQUARD, A., „Revue Projet", 1971, 60.
JENSEN, A. R., „Harvard Educat. Rev.", 1969, 39, 1.
JENSEN, A. R., „Harvard Educat. Rev., 1969, 39, 1.
JÖRGENSEN, G., „Acta Genet. Med. Gemellol.", 1970, 19, 251.
JOSLIN, E., Treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia. Lea Fabiger, 1959.
KABAK, M., „4 th Intern. Conf. Birth. Defects. Vienna, 1973, Intern. Med. Congress,", New York, 1973.
KADE VON, H., DITTEL, H., „Dtsch. med. Wschr.", 1952, 77, 673.
KALLMANN, F. J., *The genetic of schizophrenia.* New York, J. J. Augustin, 1938.
KALLMANN, F., ROTH, B., „Amer. J. Psichiat", 1956, 113, 599.
KAN, W. Y., DOZY, A. M., ALTER, B. P., FRIGOLETTO, F. D., NATHAN, D. G., „New Engl. J. Med.,", 1972, 287, 1, 1.
KAPLAN, A., COTTON, J. E., „J. Nerv. Ment. Dis.," 1968, 147, 4, 402.
KARLSSON, J. L., „Hereditas", 1964, 51, 74.
KARLSSON, J., „Hereditas", 1970, 65, 261.
KEITH, L., BROWN, E., „Acta genet. med. gemellol.", 1970, 19, 61.
KERR, C. B., PRESTON, A. E., BARR, A., BIGGS, R., „Brit. J. Haemat.", 1966, 12, 212.
KIMBALL, O. P., HERSH, A. H., „Acta Genet. Med. Gemellol.", 1955, 4. 131.
KISHIMOTO, R., „JAP. J. Hum. Genet.", 1957, Suppl. 2, 35.
KITE, J. H., *The clubfoot*, New York-Grune-Stratton, 1964.
KITE, J. H., „J. Bone Jt. Surg., 1966, 48, 702.

Scanned with OKEN Scanner

KNUDSON, A. G., WAYNEL, HALLETT, W. Y., „Amer. J. Hum. Genet.", 1967, 19, 3, 388.
KOHN, G., TAYASI, K., „J. Ped.", 1970, 76, 874.
KOMAI, T. E., KISHIMOTO, K., OZAKI, I., „Amer. J. Hum. Genet.", 1955, 7, 51.
KONIGSMARK, B. W., „New Engl. J. Med.", 1969, 281, 713.
KREINDLER, A., CRIGHEL, E., STOICA, I., *Epilepsia infantilă*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1960.
KRIEG, H., KASPER, K., „German Med. Meth.", 1968, 13, 171.
KRINGLEN, E., „Psychiatry", 1966, 29, 172.
KRINGLEN, E., *An epidemiological clinical twin study of schizophrenia.* În : *The transmission of schizophrenia.* Ed. D. Rosenthal and S. S. Kety. „Pergamon Press", Oxford, 1968, 49.
KUMAR, S., PAI, R. A., SWAMINATHAN, M. J., *Consanguineous marriages and the genetic load due to lethal genes in kerala.* „Ann. Hum. Genet." 1967, 31, 141.
LAMY, M., De GROUCHY, J., SCHWEISGUTH, O., „Amer J. hum. Genet.", 1957, 9, 17.
LAMY, M., FREZAL, J., REY, J., *Hérédité du diabète sucré.* „Journées anuelles de Diabetologie de l'Hôtel Dieu", Paris. Flammarion, Ed. 5, 1961.
LAWRENCE, J. S., „Brit. J. clin. Pract.", 1963, 17, 699.
LEJEUNE, J., „Ann. New York Acad. Sci.", 1970, 171, 381.
LENNOX, W. G., „JAMA", 1951, 146, 529.
LENNOX, W., „J. Amer. Med. Ass.", 1951, 146, 22, 528.
LENZ, W., În *Humangenetik* Ed. P. E. Becker, III/1, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1964.
LENZ, W., Proc. III Intern. Congr. Human Genet, Chicago, 1966, 29.
LENZ, W., PFEIFFER, R. A., TUNTE, W., „Dtsch. med. Wschr.", 1966, 91, 1 262.
LENZ, W., „Scouth. med. J.", 1971, 64, 1, 41.
LEVRAT, M., LAMBERT, R., BOURRAT, C., „Press Med.," 1960, 68, 12, 431.
LEVRAT, M., LAMBERT, R., TISSOT, A., „J. Génét. Hum.", 1962, 11, 1, 22.
LILIENFELD, C., În : *Congenital malformations.* Proc. of the 3d. Intern. Conf., La Haye, 1970, Excerpta Medica Ed.
LINDZEY, G., LOEHLIN, J., MANOSEVITZ, M., THIESSEN, D., „Ann. Rev. Psychol., 1971, 22, 161.
LING, R. S. M., „J. Bone Jt. Surg.", 1963, 45 B, 709.
LINQUETTE, M., GASNAULT, J. P., DUPONT-LECOMPTE, J., HUBSCHMAN B., ANDRE, A., „Rev. Franç. Endocr. Clin.", 1968, 9, 1, 41.

Scanned with OKEN Scanner

NICHOLS, J., „Lancet", 1970, 1, 83.
NIELSEN, J., „Lancet", 1966, 1, 1 376.
NIELSEN, J., „Danish Med. Bull.", 1972, 19, 8, 269.
NOONAN, J. A., EHMKE, D. A., „J. Pediat.", 1963, 63, 468.
NORA, J. J., MEYER, T. C., „Pediatrics", 1966, 37, 326.
NORA, J. J., „Circulation", 1968, 38, 604.
NORRIS, W. J., BROPHY, T. W., BRAYTON, D., „Surg. Gynec.", 1949, 88, 623.
OPPLER, W., „Z. Ges. Neurol. Psychiat.", 1932, 141, 549.
OUNSTED, Ch., „J. Roy. Coll. Phis.", 1967, 1, 273.
OUNSTED, Ch., În : *Recent advances in paediatrics.* Ed. D. Gairdner a. D. Hull. J. A. Churchill, London, 1971, p. 363.
PALMEN, K., *Preluxation of the hip joint,* „Acta paediat", 1960, Suppl. 50, 129.
PALMER, R. M., „J. Bone Jt. Surg., 1964, 46, 542.
PASI, A., „Schweitz. Med. Wschr.", 1965, 95, 46, 1 580.
PASSARGE, E., „New Engl. J. Med., 1967, 276, 3, 138.
PAVEL, I., PIEPTEA, R., *Journées ann. diabet. de l'Hotel Dieu,* Paris, Flammarion, 1965, 6, 217.
PAVEL, I., PIEPTEA, R., *Ereditatea în diabet,* București, Ed. Acad. R.S.R., 1968.
PAVEL, I., SDROBICI, D., DUMITRESCU, C., *Obezitatea,* Ed. medicală, București, 1966.
PEDERSON, L. M., TYGSTRUP, I., PEDERSEN, J., „Lancet", 1964, 1, 1 124.
PENFIELD, W., JASPER, H., *Epilepsy and the functional activity of the human brain,* Boston, 1954, Little Brown and Co.
PENROSE, L. S., *The biology of mental defects,* „Sedgwich-Jackson, London, 1963.
PERRIS, C., „Acta psychiat. Scand.", 1966, supl. 194.
PESCIA, G., *Encéphalopathie épileptogène précoce, à transmission récessive dans deux familles d'un isolat valaisan,* Thèse, Geneva, Ed. Med. et Hygiéne, 1973.
PETTERSON, F., OLDING, L., GUSTAVSON, K. H., „Acta Obstet. Scand.", 1970, 49, 385.
PINCUS, G., WHITE, P., „Amer. J. Med. Sci.", 1933, 186, 1.
PITT, D. B., „Australasian Ann. Med.", 1962, 197, 933.
PITT, D., „Med. J. Aust.", 1965, 2, 184.
PLAUCHU, M., BETHENOD, M., GILLY, R., CLAVEL, D., CLAVEL, M., ROUHIER, D., ROMANET, Ph., „J. Med. Lyon", 1974, 55, 353.
POLAND, B. I., LOWRY, R. B., „Am. Obst. Gynecol.", 1974, 118, 3, 322.
POLANI, P.E., „Ped. Clin. N. Amer.,", 1963, 10, 423.
POLANI, E. P., HAMERTON, J. L., GIANNELLI, F., CARTER, C. O., „Cytogenetics, 1965, 4, 193.

Scanned with OKEN Scanner

TUELL, J. I., „Northwest Med.", 1966, 65, 3, 1.
TUNTE, W., „Humangenetik", 1971, 13, 43.
TURNER, G., COLLINS, E., „Med. J. Austral"., 1971, 1, 22, 1 165.
TURPIN, R., CARATZALI, A., „C. R. Acad. Sci. Paris", 1933, 197, 2 040.
TURPIN, R., CAROTZALI, A., „Presse Med.", 1934, 59, 1 186.
TWISSELMANN, Fr., *Eléments de génétique médicale*, Bruxelles, 1970.
UCHIDA, I., „South. Med. J.", 1971, 64 supl. 1, 81.
VAGUE J., FAVIER, G., „Arch. Fr. Mal. App. Dig.", 1953, 42, 712.
VALLENCE-OWEN, J., „Diabetes", 1964, 13, 241.
VAN DER BOSCH, J., „Ann. Hum. Genet.", 1959, 23, 91.
VAN WIJCK, J. A. M., BLANKEBORG, G. J., STOLTE L. A. M., „Lancet", 1964, 1, 171.
WAARDENBURG, P. J., FRANCESCHETTI, A., KLEIN, D., *Genetics and Ophtalmology*, „Blackwell Scientific Publication", Oxford, 1961.
WALD, M., TURNER, H. J., „Ann. New York. Acad. Sci.", 1970, 171, 454.
WALKER, B. E., „Teratology", 1971, 4, 39.
WALLACE, D., „Med. J. Austral.", 1971, 26, 1 406.
WALTER, A., MAMMEN, K. C., MARTIN, B., Jacob John T., „Indian J. Med. Res.", 1971, 59, 7, 1 072.
WEIL, M. H., ALLENSTEIN, B. J., „New Engl. J. Med.", 1961, 265, 661.
WENDT, G. G., „Acta Genet.", 1959, 9, 18, 32.
WHITE, P., „Med. Clin. N. Amer.", 1965, 49, 857.
WHITTEN, D., FEINGOLD, M., EISENKAM, E., „Amer. J. Dis. Child.", 1968, 116, 426.
WILKINS, J. L., „J. med. genet.", 1969, 6, 1.
WILLIAMSON, E. M., „J. med. genet.", 1969, 6, 255.
WILSON, M. G., *Advances in Rheumatic Fever 1940—1961 Hieber Med. Div. Harper. Row.*, New York, 1962.
WINOKUR, G., „Brit. J. Psych.", 1970, 117, 538, 267.
WOOLF, Ch., KOEHN, J. H., COLEMAN, S. S., „Amer. J. Human. Genet.", 1968, 20, 5, 430.
WRIGHT, W. W., DAY, R. W., MULLER, R., WEINHOUSE, R., J. Pediat.", 1967, 70, 420.
YEN, S., MAC MAHON, B., „Lancet", 1968, 2, 623.
ZERBIN-RUDIN, E., *Endogene Psychosen*. În : *Humangenetik*, Ed. Becker, V/2-446, Stuttgart, Thieme, 1967.
ZUCKERMAN, H. S., ZUCKERMAN, G. H., MAMMEN, R. E., WASSERMIL, M., „Amer. J. Cardiol.", 1962, 9, 515.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : VASILE PREDESCU
Tehnoredactor : MARILENA BUTEICĂ

Tiraj : 10 090. Broșate : 9 000+45 ; Legate : 1 000+45
Bun de tipar : 18.V.1977
Coli de tipar : 21,75
CRAIOVA, 1977

Întreprinderea poligrafică „Oltenia"
Str. Mihai Viteazul, nr. 4
Nr. cd. 50.

Scanned with OKEN Scanner

Lei 15

Monografia elaborată de C. Maximilian și Daniela Duca-Marinescu, unanim recunoscuți prin competența și experiența acumulată în laboratorul de genetică și în clinica Institutului de endocrinologie, apare ca o lucrare de mare urgență și utilitate. Nu avem în literatura medicală națională o monografie asemănătoare, iar pe plan internațional situația nu este diferită. Ea se situează și din acest punct de vedere printre primele lucrări de acest gen.

Monografia oferă o amplă infirmație în genetica clinică cu o excelentă sistematizare, care ușurează o consultare rapidă. Anexa cu principalele boli ereditare, cunoscute pînă în prezent, conferă lucrării și calitatea unui ghid în practica clinică.

Acad. ȘT. M. MILCU

Scanned with OKEN Scanner